

Autoradiographische Untersuchungen am Nebenhoden der Ratte nach experimentellem Kryptorchismus

**(Ergänzende Untersuchungen am Keimepithel des Hodens,
an den LEYDIGschen Zwischenzellen und an der Samenblase)**

Vorgelegt

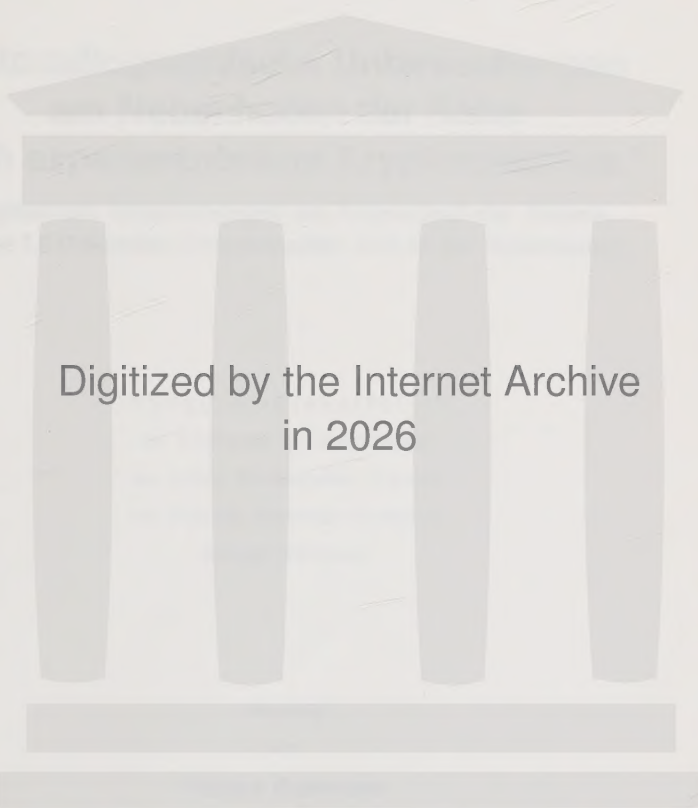
von

Markus Gaisbauer

aus

Illertissen

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543101_0002

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. O. P. Hornstein

Autoradiographische Untersuchungen am Nebenhoden der Ratte nach experimentellem Kryptorchismus.*)

**(Ergänzende Untersuchungen am Keimepithel des Hodens,
an den LEYDIGschen Zwischenzellen und an der Samenblase).**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt

von

Markus Gaisbauer

aus

Illertissen

*) Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling
Referent: Prof. Dr. O.P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 26. August 1974

Meinem Vater

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S ---

	Seite
A) EINLEITUNG	1
B) ALLGEMEINE GRUNDLAGEN ZUR MORPHOLOGIE und Funktion des Nebenhodens und spezielle Morphologie des Nebenhodens der erwachsenen Ratte	3
I. Morphologie des Nebenhodens beim Menschen	3
1. Makroskopische Anatomie	3
2. Mikroskopische Anatomie	4
3. Versorgung des Nebenhodens	5
3.1. Arterielle Versorgung	5
3.2. Venöse Abflüsse	5
3.3. Nervöse Versorgung	6
II. Funktion des Nebenhodens	8
1. Der Nebenhoden als Transportorgan	8
2. Der Nebenhoden als Reifungsorgan	9
3. Der Nebenhoden als Speicherorgan	10
III. Cytologische und histologische Kriterien der erwachsenen Ratte	11
1. Cytologische Kriterien	11
1.1. Hauptzellen	11
1.2. Basalzellen	12
1.3. Apicalzellen	12
1.4. Klarzellen	13
1.5. "halo cells"	14
2. Histologische Kriterien und abschnittsweise Unterteilung des Nebenhodengangsystems	15
2.1. Ductuli efferentes	15
2.1.1. Anfangsteil der Ductuli efferentes	15
2.1.2. Endteil der Ductuli efferentes	16
2.2. Ductus epididymidis	16
2.2.1. Abschnitt I (Caputbereich)	16
2.2.2. Abschnitt II (Caputbereich)	17

2.2.3. Abschnitt III (Caputbereich)	17
2.2.4. Abschnitt IV (Übergangsbereich Caput/Corpus)	18
2.2.5. Abschnitt V (Übergang Corpus/Cauda)	19
2.2.6. Abschnitt VI (Caudabereich)	19
2.2.7. Abschnitt VII (Cauda, kurz vor dem Abgang des Ductus deferens)	20
2.3. Nebenhodennaher Abschnitt des Ductus deferens	21
C) Einfluß des Kryptorchismus auf das Keimepithel der Testes, auf den Hormonstatus und auf die männlichen Adnexe	22
I. Auswirkung des Kryptorchismus auf das Keimepithel des Hodens	22
II. Auswirkung des Kryptorchismus auf den hormonellen Status	23
1. Testosteron	23
1.1. Synthese	23
1.2. Wirkungen	24
1.2.1. Praenatale Phase	26
1.2.2. Postnatale und postpubertäre Phase	26
1.2.3. Wirkungen auf molekular-biologischer Ebene	27
2. Veränderungen des hormonellen Status nach Kryptorchismus	28
2.1. Testosteronausschüttung	28
2.2. Einwirkungen des Kryptorchismus auf die LEYDIGschen Zwischenzellen	30
III. Einfluß des Kryptorchismus auf die männlichen Adnexe	33

1. Cytologische und gewichtsmäßige Beeinträchtigung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen nach experimentellem Kryptorchismus	33
2. ^3H -Index des Samenblasenepithels als Parameter für die Testosteronausschüttung	35
D) Fragestellung	37
E) Autoradiographische Grundsätze	39
1. Bedeutung der autoradiographischen Methode	39
2. Bedingungen für die radioaktive Markierung von Zellen unter Verwendung von radioaktiv markiertem Thymidin	40
2.1. Prinzip	40
2.2. Thymidin	40
2.2.1. Eigenschaften	40
2.2.2. Einbau	42
2.2.3. ^3H -Index	43
3. Grenzen der autoradiographischen Methode	45
3.1. Methodische Einschränkungen	45
3.2. Einschränkungen der autoradiographischen Methode durch das Wachstumsverhalten unterschiedlicher Zellpopulationen	45
3.3. Flüssigkeitsszintillation	46
F) Material und Methode	47
I. Versuchsaufbau	48
1. Tiermaterial	48
2. Tiergruppen	49
3. Operative Technik - Beidseitiger experimenteller Kryptorchismus	50
4. Radioaktiver Versuch	51
5. Anfertigung der Autoradiogramme	52
6. Dünnschnitte	53

II. Versuchsauswertung	54
G) Ergebnisse	56
I. Morphologische Veränderungen der LEYDIGSchen Zwischenzellen	56
II. Veränderungen der Samenblasenproliferation als Indikator für die Androgenausschüttung nach ex- perimentellem Kryptorchismus	58
III. Untersuchungen zum zeitlichen Ablauf der Degeneration des Keimepithels	60
IV. Cytologische und histologische Veränderungen des Nebenhodengangsystems nach 7 Tagen und 90 Tagen Kryptorchismus	62
1. Der Lumeninhalt des Ductus epididymidis	62
2. Cytologische und histologische Veränderungen am Epithel des hodennahen, ableitenden Gang- systems nach 7 Tagen Kryptorchismus	63
3. Cytologische und histologische Veränderungen am Epithel des hodennahen, ableitenden Gang- systems nach 90 Tagen Kryptorchismus	69
V. Ergebnisse der autoradiographischen Untersuchungen am Epithel des hodennahen, ableitenden Gangsystems	
1. Untersuchungen über die Markierbarkeit der einzelnen Zellformen (qualitative Untersuchung)	75
2. Quantitative Untersuchungen zur Proliferation der Hauptzellen im Epithel des hodennahen, ab- leitenden Gangsystems	76
H) Diskussion	85
J) Zusammenfassung	99
K) Literaturverzeichnis	101

E I N L E I T U N G

Der Nebenhoden ist ein morphologisch streng gegliedertes Gangsystem, das im Dienste der Spermienreifung, des Spermientransportes und der Spermien-speicherung steht.

Wie SCHMID und TETTEH (1971) zeigten, weist das Epithel des Nebenhodens deutliche Proliferationsunterschiede auf: hohe Proliferationsraten im Caputbereich, niedrigere Proliferationsraten im Caudabereich. Da angenommen wird, daß das Gangsystem des Nebenhodens funktionell gegliedert ist, deuteten sie diese Proliferationsunterschiede als Ausdruck der morphologischen Gliederung funktioneller Leistungen.

Bei den proliferationskinetischen Untersuchungen von SCHMID und SCHELL (1972) und SCHMID und HAAS (1972) am Nebenhodengangepithel heranwachsender Ratten stellte sich heraus, daß diese Erhöhung der Proliferationsrate im Caputbereich des Nebenhodens nicht primär durch Testosteron beeinflusst sein kann, da sie sich schon abzeichnet, bevor der Hoden die volle Testosteronproduktion aufnimmt. Da vor der Pubertät bereits eine Passage von zellulären Bestandteilen durch den Nebenhodengang stattfindet, scheint die Annahme gerechtfertigt, daß diese Proliferationsunterschiede zwischen Caput und Cauda epididymidis passagebedingt sind.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen SCHMID und FRANZEN (1972) bei ihren Untersuchungen am Nebenhodengangepithel erwachsener kastrierter und Antiandrogen-behandelter Ratten. Diese Versuche sollten das Proliferationsverhalten des Epithels nach hormoneller und operativer Kastration aufzeigen, d.h. bei Aufhebung der Testosteronwirkung durch Blockierung der Hormonrezeptoren an den Zellen der Erfolgsorgane, bzw. bei stark erniedrigtem Hormonspiegel und Unterbindung der Nebenhodenmassage.

Auch dabei zeigte sich, daß die Proliferationsrate bei den operativ und bei den hormonell kastrierten Tieren absank, daß der Proliferationsunterschied jedoch nur bei den hormonell kastrierten Tieren - bei denen zum Untersuchungszeitpunkt eine zelluläre Passage noch stattfand - erhalten blieb.

Wir stellten uns die Frage, ob die Nebenhodenproliferation durch Veränderung der Passage beeinflusbar ist, und untersuchten dazu erwachsene Ratten nach experimentellem Kryptorchismus. Durch die Literatur war uns bekannt, daß in diesem Modell das Keimepithel so geschädigt wird, daß nach einem bestimmten Zeitraum keine Zellen des Keimepithels ausgeworfen werden, daß also die zelluläre Passage im Nebenhoden unterbleibt. Da es bisher bei der Ratte keine systematischen Untersuchungen über den zeitlichen Ablauf der Abstoßung des Keimepithels nach Kryptorchismus gibt, haben wir diesen Punkt in unsere Untersuchungen mit einbezogen.

Zusätzlich untersuchten wir die Cytologie und die Histologie des hodennahen ableitenden Gangsystems bei der Ratte nach kurz- und langdauerndem experimentellem Kryptorchismus, da dazu in der Literatur keine Angaben vorliegen.

Mehrere Autoren beschäftigen sich mit dem Einfluß des Kryptorchismus auf die hormonelle Situation, insbesondere mit dem Einfluß auf die Höhe des Testosteronspiegels. Die dabei mitgeteilten Befunde sind nicht ganz eindeutig. Teilweise wird von einer Verminderung teilweise von einem Gleichbleiben des Testosteronspiegels berichtet. Da angenommen werden muß, daß die hormonelle Gesamtsituation das Aussehen und die Proliferation des Epithels im hodennahen ableitenden Gangsystem beeinflusst, versuchten wir, durch zusätzliche Untersuchungen Hinweise für den hormonellen Hintergrund (Testosteron) bei unseren Versuchstieren zu gewinnen. Wir überprüften dabei das Aussehen der LEYDIGSchen Zwischenzellen und autoradiographisch die von der Höhe des Testosteronspiegels abhängige Samenblasenproliferation (MANN, 1964).

ALLGEMEINE GRUNDLAGEN ZUR MORPHOLOGIE UND FUNKTION DES
NEBENHODENS UND SPEZIELLE MORPHOLOGIE DES NEBENHODENS
DER ERWACHSENEN RATTE.

I. Morphologie des Nebenhodens beim Menschen

1. Makroskopische Anatomie

Der Nebenhoden liegt der Facies posterior testis als ein keulenförmiges Gebilde S-förmig an. Er wird dabei, zusammen mit dem Hoden, von der Lamina visceralis der Tunica vaginalis testis (= Epiorchium) umhüllt.

Makroskopisch lassen sich am Nebenhoden drei Teile unterscheiden: der dem oberen Hodenpol aufliegende, verdickte Nebenhodenkopf (caput epididymidis), desweiteren der an der Margo posterior testis abwärtsziehende, längsgestreckte Nebenhodenkörper (corpus epididymidis) und letztlich der an der Extremitas inferior des Hodens wieder nach oben ziehende Nebenhodenschweif (cauda epididymidis), welcher in den Ductus deferens übergeht. Diese einzelnen Teile lassen sich allerdings nicht scharf voneinander trennen.

2. Mikroskopische Anatomie

Der Nebenhodengang (ductus epididymidis) ist beim Menschen etwa 4 - 5 m lang. Er nimmt in seinem Caputbereich etwa 10 - 15 Ductuli efferentes auf, und zieht danach als einfacher zylindrischer Gang in dichtgedrängten Windungen durch Corpus und Cauda epididymidis. Am Ende der Cauda geht er in den wesentlich dickerwandigen Samenleiter über.

Im Verlauf des Nebenhodenganges wechseln Aussehen und Bestandteile des den Gang auskleidenden Epithels sehr stark. Diese Veränderungen des Epithels erfolgen so abrupt, daß man deutlich voneinander unterscheidbare Abschnitte erkennen kann.

Besonders auffallend sind auch große Veränderungen in der Weite des Gangsystems. Entsprechend der Mechanik bewegter Flüssigkeiten in Gefäßen, lassen sich nach der Gleichung von BERNOULLI aus der veränderten Lumenweite Rückschlüsse auf die Strömungsgeschwindigkeit des Inhaltes ziehen.

3. Versorgung des Nebenhodens (beim Menschen)

3.1. Arterielle Versorgung

Der Nebenhoden liegt im Versorgungsgebiet der Arteria spermatica (→ Aorta abdominalis), welche vorzüglich Caput und Corpus versorgt und der Arteria ductus deferentis (→ Art. iliaca interna → Aorta abdominalis), die vom Ductus deferens her auf den Caudabereich des Nebenhodens übergreift. Beide Arterien sind durch Anastomosen miteinander verbunden.

Nach KORMANO (1967) erfolgt die arterielle Versorgung des Nebenhodens bei der Ratte (Fig. 1) über die Arteria epididymidis superior, die Arteria epididymidis inferior, welche sich beide aus der Arteria spermatica interna herleiten, und der Arteria ductus deferentis, einem Zweig der Arteria iliaca interna. Diese Arterien sind durch zahlreiche Anastomosen verbunden. Zusätzlich findet sich im Ligamentum testis zwischen Extremitas inferior des Hodens und Cauda epididymidis immer eine kleine Arterie und Vene (WEBER, 1927). Außerdem bestehen Anastomosen zwischen den die Cauda epididymidis versorgenden Gefäßen und der Arteria cremasterica (MACMILLAN, 1953).

3.2. Venöse Abflüsse

Der Abfluß des venösen Blutes erfolgt über die den Arterien entsprechenden Venen, vor allem über die Venae spermaticae, die den auffallenden Plexus pampiniformis bilden.

3.3. Nervöse Versorgung

Entsprechend der nervösen Versorgung der Genitalorgane wird auch der Nebenhoden vom autonomen Nervensystem innerviert: sympathisch vom praevertebralen Gangliensystem über den Plexus aorticus abdominalis und dem daraus hervorgehenden Plexus hypogastricus, und parasympathisch vom Nervus pelviciis.

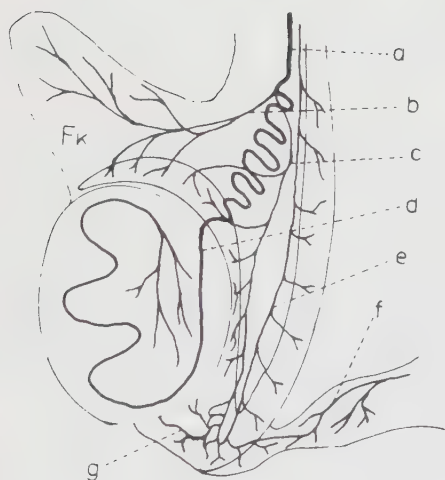


Fig. 1: Arterielle Versorgung des Nebenhodens bei der erwachsenen Ratte.

- a) Arteria spermatica
- b) Arteria epididymidis superior
- c) Arteria epididymidis inferior
- d) Arteria testicularis
- e) Arteria ductus deferentis
- f) Arteria cremasterica
- g) Anastomose zwischen Extremitas inferior des Hodens und Arteria ductus deferentis.

Fk) Fettkörper. Skizziert nach KORMANO (1967) und MACMILLAN (1953).

II. Funktion des Nebenhodens

1. Der Nebenhoden als Transportorgan

Die im Hoden gebildeten Samenfäden sind zunächst bewegungsunfähig und werden passiv durch den Nebenhodengang in den Samenleiter "transportiert". Bei diesem Transport scheinen zwei Mechanismen eine Rolle zu spielen.

Es finden sich in den Hodenwandungen, in der Tunica albuginea mit Wirkung auf das Rete testis (HOLSTEIN, 1968) in den Tubuluswandungen, und in der Wandung des Nebenhodengangepithels muskuläre Elemente, die durch peristaltische Kontraktionen Druckschwankungen im Inneren des Gangsystems erzeugen und auf diese Weise in der Lumenflüssigkeit treibende Samenfäden transportieren. (MELIN, 1970; HOLSTEIN, 1970; BAUMGARTEN, 1971; BAUMGARTEN et al., 1971).

Zusätzlich könnten resorptive Leistungen des den Nebenhodengang auskleidenden Epithels beim Spermatozoontransport dadurch mitwirken, daß durch Resorptionsvorgänge im Caput epididymidis ein Strömungsgefälle vom Hoden zum Nebenhoden hin entsteht.

2. Der Nebenhoden als Reifungsorgan

YOUNG (1929) zeigte, daß Spermien, welche aus dem Caputbereich des Nebenhodenganges entnommen worden waren, kaum eine Befruchtungsfähigkeit aufwiesen. Damit schien die Funktion des Nebenhodens als Reifungsorgan belegt.

Wie schon mehrfach erwähnt, werden dem Epithel des Nebenhodenganges sekretorische, damit zusammenhängende Synthesefunktionen, und resorptive Leistungen zugeschrieben. HOLSTEIN (1969) zeigte, daß fluoreszierende Partikel, welche zuerst im Epithel des Caput epididymidis aufgetreten waren, in hodenferneren Bereichen des Gangsystems im Lumen nachweisbar wurden. Dieser Befund spricht für eine sekretorische Leistung des Epithels.

Mitteilungen von FAWCETT und HAMILTON (1970) scheinen die Fähigkeit des Epithels des Nebenhodenganges und des Ductus deferens zur Testosteronbiosynthese zu belegen.

MARTAN und RISLEY (1963) berichteten, daß die Klarzellen (Synonyma: Nebenzellen, helle Zellen, "holocrine cells") des Nebenhodengangepithels bei der Ratte reich an cholinergischen Verbindungen sind. Dies deutet darauf hin, daß diese Zellen, das in der Flüssigkeit des Nebenhodenganges gefundene Glycerylphosphorylcholin (DAWSON und ROLANDS, 1959) synthetisieren und sezernieren.

Durch die resorptiven und sekretorischen Vorgänge wird die Zusammensetzung der im Nebenhodengang befindlichen Flüssigkeit verändert. Diese Milieuänderungen könnten im Dienste der Spermatozoonausreifung stehen.

3. Der Nebenhoden als Speicherorgan.

In der Cauda weitet sich der Nebenhodengang sackartig aus, die Spermatozoen liegen in der Ganglichtung dicht zu Strömungsfiguren zusammengepackt. 1924 zeigte v. LANZ, daß diese in der Cauda "gespeicherten" Spermatozoen zur Ejakulation bereit gestellt sind.

III. Cytologische und histologische Kriterien der erwachsenen

Ratte

1. Cytologische Kriterien

Bei cytologischer Differenzierung der Zellpopulationen des Nebenhodengangsystems fanden sich folgende Zellformen: Hauptzellen, Basalzellen, Apicalzellen, Klarzellen und "Halo cells" (RETD, 1959); in den Ductuli efferentes zusätzlich Flimmerzellen, neben ausschließlich Hauptzellen.

In einer kurzen Beschreibung seien die wesentlichsten Merkmale zusammengestellt (Lit. bei RETD und CLELAND, 1957).

1.1. Hauptzellen

Die Hauptzellen stellen den Hauptanteil der Epithelzellen in der Ductuli efferentes, im Ductus epididymidis und im Ductus deferens dar.

Es handelt sich dabei um eine hochprismatische Zelle mit einem runden bis ovalen Kern. Er ist vesiculär, chromatinarm und liegt im basalen Drittel des Zelleibes. An der lumenfreien Seite trägt die Hauptzelle Stereocilien.

Epithelhöhe, Länge der Stereocilien und Binnenstruktur der Zellkerne variieren im Verlauf des Nebenhodengangsystems sehr stark. So nimmt das Epithel caudawärts hin in seiner Höhe ab (exakte Angaben finden sich in der Beschreibung der Histologie des Nebenhodengangepithels), ebenso auch die Länge der Stereocilien.

Auch die Kerne verändern ihr Aussehen. Sind sie im überwiegenden Anteil des Epithels groß, rund und chromatinarm, so tritt im caudalen Bereich eine feine Granulierung des Kernplasmas auf,

die sich sogar bis ins Epithel des Ductus deferens fortsetzt. Außerdem nehmen die Zellkerne vorzüglich in den distalen Abschnitten des Ductus epididymidis eine mehr flach-ovale Form an und orientieren sich in Lage ihrer Längsachse mehr senkrecht zur Hauptachse der Hauptzelle.

Abschnittsweise verschieden treten im Cytoplasma der Hauptzellen auch differenzierte Cytoplasmastrukturen auf, wie z.B. supranucleäre Aufhellungen im Anfangsteil des Ductus epididymis und apicale Bläschenbildung im sich anschließenden Abschnitt.

1.2. Basalzellen

Basalzellen finden sich in allen Abschnitten des Nebenhodengangs und im Ductus deferens. Diese Zellen liegen der Basalmembran unmittelbar auf und sind nicht scharf von der Basis der Hauptzellen abgegrenzt.

Auffällig jedoch sind die Kerne der Basalzellen. Sie liegen direkt der Basalmembran auf, sind kleiner und chromatindichter als die Kerne der Hauptzellen und weisen meist eine mehr dreieckförmige Gestalt auf.

1.3. Apicalzellen

Bei den Autoren REID und CLELAND (1959) werden diese Zellen wegen ihrer auffälligen Lage in der apicalen Hälfte des Epithels als "apical cells" bezeichnet. Sie finden sich nur im Anfangsteil des Nebenhodenganges und bilden eine lockere Zellkernreihe lumenwärts der basal gelegenen Kerne der Hauptzellen.

Ihre Zellkerne sind etwas kleiner als diejenigen der Hauptzellen, mehr längsoval bis birnenförmig, gleichen ihnen jedoch, obwohl sie etwas chromatindichter und dunkler sind, sehr stark.

Das Cytoplasma färbt sich ebenfalls etwas dunkler und hat eine zur Basalmembran spitz zulaufende Form wobei jedoch nicht sicher feststeht, ob es diese auch erreicht.

1.4. Klarzellen("clear cells" nach REID (1959); "holocrine cells" nach MARTAN und RISLEY (1963); "Nebenzellen" nach FÄHRMANN und SCHUCHARDT (1965); "helle Zellen" nach KRETH, VOGEL (1965).

Die Klarzellen sind breiter als die Hauptzellen und buckeln sich in das Lumen des Gangsystems leicht vor. Ihr Cytoplasma ist wesentlich heller und wirkt wabig aufgelockert.

Der Zellkern ist etwas größer als der Kern der Hauptzelle und blaßer gefärbt. Die Kernsubstanz scheint fein granuliert.

Die Klarzellen treten im Verlauf des Ductus epididymidis unterschiedlich stark gehäuft auf. Relativ selten sind sie im distalen Caputbereich zu finden; am häufigsten im Anfangsteil der Cauda epididymidis; vereinzelt aber auch noch im Ductus deferens. Sie finden sich nie in den Abschnitten I, II, III und im Endbereich des Abschnitts IV.

Bei lichtmikroskopischer Untersuchung läßt sich kein Stereocilienbesatz der Lumenseite feststellen, auch elektronenmikroskopisch fehlt er, abgesehen von höchstens 1/2 hohen Andeutungen der lipoidhaltigen Klarzellen (KRETH, 1965).

1.5. "Halo cells" (nach REID und CLELAND (1957;
"amöboide Zellen" nach KRETH (1965)).

Diese Zellform kommt im gesamten Bereich des Nebenhodengangs ohne allzugroße Unterschiede in ihrer Häufigkeitsverteilung vor (in Abschnitt III und IV bis 25 % aller Epithelzellen lt. REID und CLELAND, 1957).

Typisch für sie sind ihre kleinen, weitgehend runden, chromatindichten Zellkerne, welche häufig von einer hellen, schmalen Aufhellungszone des Cytoplasmas umgeben sind. Ein Zelleib ist nicht abgrenzbar.

2. Histologische Kriterien und abschnittsweise Unterteilung des Nebenhodengangsystems.

2.1. Ductuli efferentes

Bei den Ductuli efferentes des erwachsenen und intakten Tieres differenzierten wir einen hodennahen (bzw. nebenhodennahen) von einem hodenfernen (bzw. nebenhodennahen) Anteil.

2.1.1. Anfangsteil der Ductuli efferentes (hodennaher Anteil); in Tabellen und graphischen Darstellungen als DE 1 bezeichnet)

Die Querschnitte dieses Teils des Gangsystems lassen sich leicht identifizieren.

Ihr Lumen ist relativ weit, annähernd rund und ist beim funktionsintakten, erwachsenen Tier angefüllt mit einer, in der HE-Färbung blaßrötlichen, hyalinen Massen, wie sie sonst in keinem Bereich des Nebenhodens in dieser flächenhaft zusammenhängenden Form gefunden wird. Das unregelmäßig zweireihige Epithel setzt sich aus Hauptzellen und einzelnen Flimmerzellen zusammen. Das supranucleäre Cytoplasma ist stark mit Vakuolen durchsetzt, welche lumenwärts zahlreicher und größer werden. Dadurch ist es auch nicht möglich, den lumenwärtigen Epithelrand scharf abzugrenzen. Die Kerne der Hauptzellen sind zumeist rund bis längsoval, vesiculär und feingranuliert. Die Kerne der Flimmerzellen sind längsoval, die Zellen tragen in ihrem apicalen Bereich die charakteristischen Kinozilien.

2.1.2. Endteil der Ductuli efferentes (hodenferner Abschnitt; in Tabellen und graphischen Darstellungen als DE 2 bezeichnet).

Beim erwachsenen Tier unterscheidet sich dieser zweite Abschnitt der Ductuli efferentes recht eindeutig vom hoden-nahen Teil. Das Lumen ist enger, die Form der Ductuli mehr längsoval. Die hyaline Masse ist nur noch spärlich vorhanden und erstmals enthält das Lumen auch Spermien.

Das Epithel ist mit einer Höhe von etwa $29\text{ }\mu$ niedriger als im vorhergehenden Abschnitt. Abgesehen vom Fehlen der supranucleären Vacuolenbildung sind Epithel und Kerngestaltung dem hodennahen Teil der Ductuli efferentes gleich. Beide Abschnitte weisen "halo cells" auf.

2.2. Ductus epididymidis

Im Verlauf des Ductus epididymidis trafen wir entsprechend dem Aussehen des Epithels und der Weite des Gangsystems sieben Unterteilungen.

2.2.1. Erster Abschnitt des Ductus epididymidis (in Tabellen und graphischen Darstellungen als I bezeichnet; Caputbereich)

Das Gangsystem ist hier weiter als bei den Ductuli efferentes, das Lumen ist meistens kreisrund und scharf begrenzt. Der Inhalt besteht aus dichtgepackten Spermienmassen, die bereits in deutlichen Strömungsfiguren angeordnet sind. Meist sind diese vom Epithel durch einen Rand getrennt, was seine Ursache in dem hier am deutlichsten ausgeprägten Stereociliensaum der Hauptzellen haben dürfte.

Das Epithel selbst besteht größtenteils aus Hauptzellen, welche in diesem Abschnitt am höchsten sind ($59\text{ }\mu$). Außerdem finden sich "apical cells", "halo cells" und, verglichen mit späteren Gangabschnitten relativ häufig, Basalzellen. Typische Kennzeichen des Cytoplasmas sind hier supranucleäre Aufhellungen, die dem

stark entwickelten GOLGI-Apparat zugeschrieben werden (HOLSTEIN, 1969). Ebenso typisch für diesen ersten Abschnitt des Ductus epididymidis ist die Zweireihigkeit des Epithels. Dabei bilden die Kerne der Hautzellen eine regelmäßige basale Reihe und eine lockere zweite Reihe in Höhe der Kerne der apicalen Zellen.

2.2.2. Zweiter Abschnitt des Ductus epididymidis (in Tabellen und graphischen Darstellungen als II bezeichnet; Caputbereich).

Während der Durchmesser des Ductus selbst nur um $20\text{ }\mu$ auf $200\text{ }\mu$ abnimmt, steigt der Lumendurchmesser auf etwa $116\text{ }\mu$. Die Anschnitte der Ductuli gehen von einer runden in eine mehr längsovale Form über und sind ebenso wie Abschnitt I dicht mit Spermien gefüllt. Das Epithel ist meist einreihig. Die Hauptzellen sind nahezu ebenso groß wie im distalen Bereich des oben beschriebenen Abschnittes, unterscheiden sich aber dadurch, daß die supranucleäre Aufhellungszone fehlt. Demgegenüber sind diese Zellen mit apicalen Vacuolen ausgestattet, die nach dem Lumen hin größer zu werden scheinen.

Auch das Epithel dieses Abschnitts trägt einen deutlich ausgeprägten Stereociliensaum.

2.2.3. Dritter Abschnitt des Ductus epididymidis (in Tabellen und graphischer Darstellung als III bezeichnet; Caputbereich)

Schon in der mikroskopischen Übersicht fällt die Weite dieses Abschnittes auf. Der Lumendurchmesser beträgt etwa $270\text{ }\mu$. Die Begrenzung des Lumens ist glatt. Es ist mit relativ locker in Strömungsfiguren angeordneten Spermien gefüllt.

Das Epithel ist niedrig (etwa 20μ), die Hauptzellen nahezu kubisch, verhältnismäßig flach. Als ein typisches, cytoplasmatisches Kennzeichen dieses Abschnittes findet sich eine Aufhellung über dem Zellkern, welche den größten Teil des supranucleären Cytoplasmas innehat. Betrachtet man das Epithel fortlaufend, so zieht sich diese supranucleäre Aufhellung als hellerer Streifen durch das ganze Epithel. Auch hier haben die Zellen einen apicalen Stereocilienbesatz. Die Zellkerne bilden eine verhältnismäßig regelmäßige Reihe im unteren Drittel der Zellen. Sie sind relativ klein, chromatindichter und ihre Längsachse liegt parallel zur Basalmembran des Gangsystems. Zweikernigkeit (durch Amitose) liegt lt. REID und CLELAND (1957) bei 25 % aller Hauptzellen vor.

Neben den Hauptzellen finden sich wie in Abschnitt II auch Basalzellen und "halo cells".

2.2.4. Vierter Abschnitt des Ductus epididymidis (in Tabellen und graphischen Darstellungen als IV bezeichnet; Übergangsbereich Caput/Corpus).

Dieser Abschnitt des Ductus epididymidis reicht vom Caput epididymidis bis in den unteren Teil des Nebenhodenkörpers. Sein Lumen ist enger als das vorher beschriebene (250μ), und enthält Spermien, die zur Cauda hin dichter gepackt sind.

Das Epithel ist etwas höher als in Abschnitt III und ist charakterisiert durch perinucleäre Bläschen, die teilweise den Kern einzudellen scheinen und ihm damit ein ungleichmäßiges Aussehen geben. Die Zellkerne selbst sind etwas größer als im vorangehenden Abschnitt und bilden eine basale Kernreihe. Sie sind annähernd oval, wobei ihre Achse senkrecht auf der Zellachse steht.

Im Caputanteil dieses Abschnittes finden sich häufig Klarzellen, deren heller, mit schollig-kugeligem Sekretmaterial angefüllter Zelleib schon in der Übersichtsvergrößerung auffällt. Im Übrigen sind neben diesen und den Hauptzellen auch Basalzellen und "halo cells" vertreten. In diesem Abschnitt scheint eine überwiegende Zweikernigkeit der Hauptzellen vorzuliegen. (Nach REID und CLELAND, 1957 "binucleation").

2.2.5. Fünfter Abschnitt des Ductus epididymidis (in Tabellen und graphischen Darstellungen als V bezeichnet; Übergang Corpus/Cauda).

Epithelhöhe, Aussehen des Epithels und Weite des Gangsystems gleichen dem vorhergehenden Abschnitt. Im Lumen liegen die Spermien relativ dicht. Die Zellkerne der Hauptzellen weisen eine feine Granulation auf und sind verhältnismäßig unregelmäßig gestaltet.

Kennzeichnend für diesen Abschnitt ist das häufige Auftreten von Klarzellen, die im Corpusbereich des Nebenhodens bisher gefehlt haben. Außerdem deutet sich hier schon die Entstehung einer dickeren Schicht glatter Muskulatur um das Gangsystem an.

2.2.6. Sechster Abschnitt des Ductus epididymidis (in Tabellen und graphischen Darstellungen als VI Abschnitt bezeichnet; Caudabereich).

Hier weitet sich das Gangsystem sackartig aus und erreicht mit einem Lumendurchmesser von ca. $400 - 590 \mu$ seinen bisher größten Wert. Es ist prall mit Spermien gefüllt die in typischer Weise in Strömungsfiguren angeordnet sind und gegen das mit Stereociliensaum besetzte Epithel einen schmalen Randsaum frei lassen. Das Epithel hat an Höhe weiter abgenommen (14μ), wobei sich die

Form der Zellen mehr und mehr einem würfelförmigen Aussehen nähert. Es besteht aus Hauptzellen, Klarzellen, Basalzellen und "halo cells". Die Kerne der Hauptzellen sind gegen die Basalmembran hin abgeflacht und weisen als ein für diesen Abschnittsmarkantes Kennzeichen eine deutliche, körnige Granulation auf. Sie bilden eine unregelmäßige, basale Reihe, wobei wieder, doch nach unseren Beobachtungen in wesentlich geringerem Maße als im vorhergehenden Abschnitt, das Phänomen der "binucleation" auftritt. Charakteristisch ist auch das Auftreten von Klarzellen dem nach Häufigkeit und Aktivitätszustand jedoch innerhalb dieses Abschnittes zwei verschiedene Bereiche zugeordnet werden können. Während in einer, nach REID und CLELAND (1957) unterschiedenen Subzone 6 A, eine Fülle von vacuolenreichen, d.h. im Zustande starker "Aktivität" sich befindlicher Klarzellen auftritt, sind in der sich anschließenden Subzone 6 B zwar noch Klarzellen vorhanden, jedoch im Zustand der "Inaktivität", d.h. nur angedeutet vacuolisiert. Stark ausgeprägt und nach caudal zu an Dicke zunehmend, ist hier die zirkuläre Lage von Muskelzellen.

2.2.7. Siebter Abschnitt des Ductus epididymidis (in Tabellen und graphischen Darstellungen als VII bezeichnet; Cauda, kurz vor dem Abgang des Ductus deferens).

Dieser Abschnitt wurde von REID und CLELAND (1957) nicht abgegrenzt. Das Lumen hat hier den größten Durchmesser des gesamten Ductus epididymidis und die am stärksten ausgeprägte Muskelschicht. Dies fördert die Annahme, daß die Cauda epididymidis vorzüglich als aktiv kontraktiler Samenspeicher dient. Charakteristisch ist, daß das einreihige Epithel immer wieder faltig aufgeworfen ist und in diesem Faltenbereich an umschriebener Stelle unregelmäßig mehrreihig wird. Diese Auffaltungen des Epithels werden von vielen Autoren als Reservefalten gedeutet (NICANDER, 1970; HOLSTEIN, 1967; RISLEY, 1958).

Die Hauptzellen gleichen in Höhe und Granulierung der Kerne den Zellen des Abschnittes VI. Allerdings scheinen die Kerne hier wieder dichter zu stehen, sind unregelmäßig länglich, stehen parallel zur Zellachse und sind chromatindichter. Außerdem finden sich im Färbeverhalten des Cytoplasmas Unterschiede. Das Cytoplasma der in den Epithelfalten aneinandergesetzten Hauptzellen färbt sich stärker im HE-Präparat an, als dies in Abschnitt VI der Fall war. Dieser in den Ductus deferens übergehende Abschnitt VII ist mit der Cauda epididymidis noch durch eine gemeinsame Bindegewebshülle verbunden.

2.3. Nebenhodennaher Abschnitt des Ductus deferens (in Tabellen und graphischen Darstellungen als DD bezeichnet).

Der neben dem Nebenhodenschweif aufwärts ziehende Ductus deferens ist an diesen durch eine bindegewebige, an Fettzellen reiche Verbindungsbrücke geheftet. Sein Lumen ist dicht gefüllt mit zahlreichen, dicht gedrängten Spermien. Das Epithelband ist niedrig und glatt und trägt einen deutlichen Stereocilienrasen. Die Zellkerne der Hauptzellen gleichen weitgehend den in den beiden vorherigen Abschnitten beschriebenen; sie sind deutlich granuliert, meist oval und bilden eine unregelmäßige basale Reihe. Hin und wieder finden sich vereinzelt runde, chromatindichte, kleinere Zellkerne, die große Ähnlichkeit aufweisen mit den Kernen der "Halo cells".

EINFLUSS DES KRYPTORCHISMUS AUF DAS KEIMEPITHEL DER TESTES,
AUF DEN HORMONSTATUS UND AUF DIE MÄNNLICHEN ADNEXP.

I. Auswirkung des Kryptorchismus auf das Keimepithel des Hodens

Schon 1924 beschreibt STIEVE, daß bei Einwirkung von Hitze auf den Hoden schon nach 48 Stunden das Keimepithel bis auf wenige Ursamenzellen abgestoßen wird.

Des weiteren berichten WILLIAMS und CUNNINGHAM (1940), NELSON (1951), CLEGG (1961), NIEH und KORMANO (1965) sowie DAVIS und FINLIT (1966), daß beim kryptorchischen Hoden Spermatozyten und reife Spermien fehlen und daß die Zahl der Spermatozyten deutlich vermindert ist. Spermatozyten, Sertolizellen und die LEYDIGschen Zwischenzellen widerstehen der Degeneration.

II. Auswirkung des Kryptorchismus auf den hormonellen Status

1. Testosteron

Testosteron gehört zur Gruppe der natürlichen Androgene. Diese zählen zu den C_{19} -Abkömmlingen der Steroidhormone. In der Regel ist ihre spezifische Aktivität an eine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C_4 und C_5 gebunden.

Gebildet werden die Androgene in den Hoden, speziell in den LEYDIGschen Zwischenzellen und ferner zu einem sehr geringen Teil in der Nebennierenrinde (LABHARD, 1969).

1.1. Synthese (siehe schematische Darstellung S.25)

Ausgangsprodukt für die Biosynthese des Testosteron ist Cholesterin. Über die Hydroxylierung an C_{20} und C_{22} erfolgt die oxydative Verkürzung der Seitenkette, deren Rest als Isocapronaldehyd abgegeben wird. Das daraus resultierende Pregnenolon (Pregnen - 3 β - ol - 20 on) wird durch Dehydrierung an C_3 anschließend zu Progesteron, der wichtigsten biologischen Schlüsselsubstanz zur Bildung der Östrogene, Androgene, Mineralo- und Glucocorticoide, umgeformt. Über eine C_{17} -Steroidhydroxylase wird 17 α -Hydroxyprogesteron gebildet. Wird nun die Seitenkette abgespalten, so entsteht Androstendion und durch weitere Reduktion an C_{17} das Testosteron.

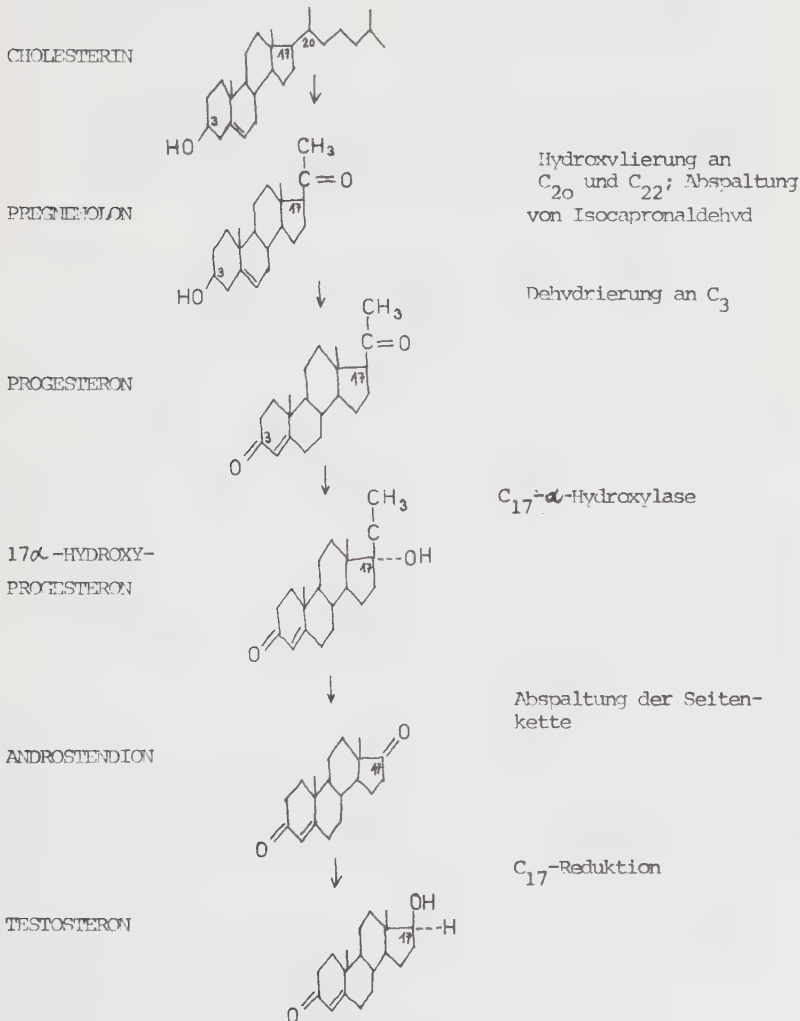
Voraussetzung für die biologische Wirkung des Testosterons ist allerdings, daß es in den Erfolgsorganen, wohin es über den Blutweg - gebunden an spezifische Transporteiweißkörper - gelangt,

durch die 5 β -Reductase zu Dihydrotestosteron in eine aktive wirksame Form umgewandelt wird. (BRUCHOVSKY, 1968; WILSON, 1969). Diese Umwandlung kann im Zellkern und im Cytoplasma der Epithelzellen vollzogen werden; dies wurde für Prostata, Samenblase und Haut gezeigt (TVETER, 1968).

1.2. Wirkungen

Als wichtigste Aufgabe kommt den Androgenen die Entwicklung und das Wachstum der Geschlechtsorgane zu, deren Differenzierung bereits im Fötus beginnt.

Formelschema zur Veranschaulichung der Biosynthese
des Testosterons (zusammengestellt nach Schemata aus
 KARLSON und Materialien zu Biochemie-Vorlesung von
 Professor KERSTEN).



1.2.1. Praenatale Phase (Lit. bei SIEGENTHALER, 1970)

In der praenatalen Phase ist die Einwirkung des Testosterons bereits an der Differenzierung der Wolffschen Gänge festzustellen. Unter seinem Einfluß werden die männlichen akzessorischen Geschlechtsdrüsen entwickelt und die äußeren männlichen Genitalien differenziert.

Außerdem bewirkt das Testosteron in dieser fetalen Phase im Zentralnervensystem die Ausbildung des männlichen Sexualzentrums und regt die Entwicklung zentralnervöser Strukturen für das männliche Sexualverhalten an.

1.2.2. Postnatale und postpubertäre Phase

In der postnatalen bis postpubertären Phase steuert das Testosteron die Reifung der inneren und äußeren Geschlechtsorgane, beeinflusst die Spermio-genese und wirkt sich auf die Quantität des Sperma und seinen Gehalt an Fructose, Citrat und saurer Phosphatase aus. Außerdem kommt es unter seinem Einfluß zur Entwicklung und Erhaltung des männlichen Behaarungstypus und der Talgdrüsenfunktion.

Auf den Allgemeinstoffwechsel bezogen haben die Androgene anabole Wirkung: sie fördern den Proteinaufbau und erhöhen die Stickstoffretention. Dieser anabolen Funktion kommt besonders in der Zeit der Pubertät erhöhte Bedeutung zu.

Testosteron wirkt auf Libido und Potenz fördernd und regelt durch den Mechanismus negativer Rückkopplung über den Hypothalamus die Ausschüttung des Gonadotropins ICSH (= LH) aus der Hypophyse.

1.2.3. Wirkungen auf molekularbiologischer Ebene

Auf molekularbiologischer Ebene greift Testosteron folgendermaßen ein: Es bewirkt in den Zellkernen über die Aktivierung der RNS - Polymerase eine gesteigerte Bildung spezifisch strukturierter RNS. Durch diese Synthese DNS- abhängiger Ribonucleinsäuren werden Informationen aus dem genetischen Code der DNS auf die Ribosomen im Cytoplasma der Zelle übertragen (m - RNS). Es kommt daraufhin zum Aufbau definierter Proteine (WILLIAMS-ASHTAN, 1964).

Dementsprechend zeigt sich unter Testosteronbehandlung eine erhöhte Einbaurrate markierter Aminosäuren in Proteine (Lit. bei SIEGENTHALER, 1970).

2. Veränderungen des hormonellen Status nach Kryptorchismus

2.1. Testosteronausschüttung

Nach JEFFRIES (1931) ist die Testosteronproduktion bei beidseitig kryptorchen erwachsenen Ratten unabhängig von den Degenerationserscheinungen, denn die "Hormonindikatoren" - Prostata und Samenblase - zeigten keine cytologischen Veränderungen. Diese Untersuchungen fanden nach 60 Tagen Kryptorchismus statt und wiesen auf eine gleichbleibende hormonelle Situation nach experimentellem Kryptorchismus hin.

Eine der ersten Untersuchungen des Androgengehaltes des Hodens bei Kryptorchismus wurde von HANES und HOOKER (1937) am kryptorchen Hoden des Schweines vorgenommen. Nach ihrer Feststellung enthielt der kryptorche Hoden etwa halb soviel Androgen pro Gewichtseinheit wie der scrotale Hoden.

KIMELDORT (1948), ENGBERG (1949) sowie LEDERER und BATAILLE (1967) stellten fest, daß der Steroidegehalt des Urins nach experimentellen Kryptorchismus bei Ratten und bei Menschen mit Kryptorchismus erheblich erniedrigt war. Der Hormonspiegel der Androgene lag im allgemeinen zwischen dem des normalen Individuums und dem des Kastraten.

GUNN et al. (1961) fanden 8 Tage nach experimentellen Kryptorchismus der Ratte eine Abnahme der Androgenkonzentration um 41 %; sie zeigten dies mit Hilfe der Zinkresorption des ventralen Teiles der Prostata.

JNANO und TAMAKI (1968) beobachteten, daß die Umwandlung von Pregnenolon zu Testosteron in vitro bei Ratten im kryptorchen Hoden erniedrigt war.

Bei Untersuchungen, welche in vitro stattfanden, zeigten LLaurado und Domingez (1963) ebenfalls eine verminderte Testosteronproduktion des kryptorchen Hodens auf.

Eik-Nes (1965) stellte bei seinen Untersuchungen am Hoden des Hundes fest, daß anhaltende (60 min.) Temperaturen von $39,5^{\circ}\text{C}$ eine verminderte Testosteronproduktion zur Folge hatten. In dem Temperaturbereich von $35,5$ bis $39,7^{\circ}\text{C}$ unterlag die Testosteronsekretion nur geringen Schwankungen. Sie hatte mit zunehmender Temperatur bei 38°C ihren höchsten Wert. Bei Temperaturen unter 35°C (normale Scrotaltemperatur des Hundes) nahm die Testosteronsynthese beträchtlich ab.

Eik-Nes (1968) berichtete, daß der Testosteronspiegel beim einseitig kryptorchen Hund im Blut der vena spermatica des kryptorchen Hodens um 30 % niedriger als beim normalen Hoden war.

Wie Eik-Nes (1965) weiterhin zeigte, ist das Gewebe des Hodens beim gesunden Hund in der Lage, bei zunehmender Temperatur bis 38°C auf Gaben von Gonadotropin zu reagieren. Beim kryptorchen Hoden ist diese Fähigkeit jedoch beträchtlich eingeschränkt.

Clegg (1961) vertrat die Ansicht, daß ein Ansteigen des Androgenspiegels in den Anfangsstadien des Kryptorchismus eine Antwort auf einen erhöhten Gonadotropinspiegel sei. Dies würde bedeuten, daß durch den experimentellen Kryptorchismus das hormonelle Gleichgewicht gestört wird und daß sich dieses Gleichgewicht erst nach einiger Zeit wieder einpendelt. Mit zunehmender Unfähigkeit des hitzegeschädigten Gewebes auf Gonadotropingaben zu reagieren verminderte sich dann auch der Hormonspiegel.

CLEGG (1961) zeigte, daß es nach einseitig experimentellem Kryptorchismus zu einer Zunahme an LEYDIGschen Zwischenzellen kommt. Er deutete dies als Reizantwort auf den erhöhten Gonadotropinspiegel.

GOSPODAROWICZ und LECAULT-DEMARE (1962) wiesen den Zusammenhang zwischen Temperatur und Gonadotropinwirkung bei Ratten nach. ICSH steuert den Aufbau von Androstendion und Testosteron; der Einbau des Acetats in Androstendion nahm in ihren Untersuchungen mit zunehmender Temperatur ab und war bei 38° C um 57 % vermindert.

Nach LLAURODO und DOMINGEZ (1963) ist die Fähigkeit des kryptorchen Rattenhodens, Progesteron in 17 -Hydroxy - Progesteron, Androstendion und Testosteron umzuwandeln significant niedriger als im scrotalen Hoden. Ebenso war im kryptorchen Hoden die steroidogene Reaktion auf HCG geringer.

Der Grund für den verminderten Steroidstoffwechsel ist nach KORMANO et al. (1964) die verminderte Aktivität an 3 β - Hydroxysteroid - Dehydrogenase, die er nach 64 Tagen der Translokation der Testes nachwies.

2.2. Einwirkungen des Kryptorchismus auf die LEYDIGschen Zwischenzellen

CLEGG (1961) zeigte, daß es nach beiseitig experimentellem Kryptorchismus von erwachsenen Ratten zu einer vorübergehenden zahlenmäßigen Zunahme der LEYDIGschen Zwischenzellen am 21. Tag post op. kommt. Zu anderen Zeiten nach experimentellem Kryptorchismus ist ihre Anzahl nicht significant verändert.

Nach LYNCH und SCOTT (1951) sind die LEYDIGschen Zwischenzellen im kryptorchen Hoden erwachsener Ratten hyperplastisch. Diese Beobachtung erfolgte bei einseitig experimentellem Kryptorchismus nach einer Versuchsdauer von 14 Tagen und ist nicht durch Meßwerte belegt.

Bei ihren Untersuchungen stellten BLACKSHAW und SAMISON (1966 a) und SAMISON (1966) fest, daß sowohl Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase als auch die Aktivität der Lactat-Dehydrogenase im interstitiellen Gewebe des kryptorchen Hodens in beträchtlichem Maße zunehmen. Diese Veränderung im Enzymhaushalt des Interstitiums bewirken eine bedeutende Stimulation der Stoffwechselaktivität der LEYDIGschen Zwischenzellen.

Auch HÄRKÖNEN und KORMANO (1971) berichten von einer erhöhten Stoffwechselrate des Interstitiums. Ihre Untersuchungen basieren auf der Messung des O_2 -Verbrauchs, woraus sich Rückschlüsse auf die Atmung der Interstitialzellen ziehen lassen. Der O_2 -Verbrauch des Interstitiums steigt beim kryptorchen Hoden um 100 %. Die Zunahme der Atmung isolierter LEYDIG-Zellen beträgt 188 %. Zur Erklärung der vermehrten Zellatmung nehmen die Autoren eine vermehrte Stimulation der LEYDIGschen Zwischenzellen durch ICSH (Interstitial cell stimulating hormone, syn. LH = luteinizing hormone) an. Obwohl Enzymaktivität und demzufolge Stoffwechselrate und Zellatmung erheblich zugenommen haben, vermuten HÄRKÖNEN und KORMANO (1971), daß beim kryptorchen Hoden weniger Testosteron ausgeschüttet wird, da die Aktivität der $\Delta^5 - 3 \beta$ - Hydroxysteroid - Dehydrogenase durch Kryptorchismus wesentlich vermindert ist. Durch die verminderte Testosteronausschüttung kommt es zu einer Erhöhung des ICSH-Spiegels.

So kann die Zunahme der Stoffwechselaktivität der LEYDIGschen Zellen Folge der vermehrten Sekretion von ICSH sein.

Es erscheint möglich, daß die mit dem experimentellen Kryptorchismus zusammenhängende Temperaturerhöhung in den Testes zu einer veränderten biochemischen Stoffwechselsituation führt, daß es dabei zwar zu einer Erhöhung einzelner biochemischer O_2 -verbrauchender Stoffwechselraten kommt, daß aber dennoch eine Störung der Testosteronproduktion eintritt. Der verminderte Testosteronspiegel führt zu einer Erhöhung der Gonadotropinfreisetzung (ICSH-Freisetzung), wobei jedoch die daraus resultierende, vermehrte Stimulation der LEYDIGschen Zwischenzellen nicht zur Erzielung eines dem Normaltier vergleichbaren Testosteronspiegels ausreicht.

III. Einfluß des Kryptorchismus auf die männlichen Adnexe

Abgesehen von den biochemischen Experimenten, die erst in letzter Zeit wesentliche Bedeutung haben, hat man früher versucht, über Zellmorphologie und Gewicht der männlichen akzessorischen Geschlechtsdrüsen Aufschluß über die nach Kryptorchismus veränderte hormonelle Situation zu bekommen.

1. Cytologische und gewichtsmäßige Beeinträchtigung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen nach experimentellem Kryptorchismus

So konnte nach cytologischen Untersuchungen von Samenblase und Prostata JEFFRIES (1931) bei Ratten keine Beeinträchtigung der Funktion dieser Organe feststellen. Er schloß daraus, daß der kryptorche Hoden 60 Tage nach Translokation noch in der Lage sei, normale Mengen Androgen zu produzieren.

1937 stellte NELSON, ebenfalls bei Ratten, eine kontinuierliche Abnahme im Gewicht von Samenblase und Prostata nach Kryptorchismus fest. Die Gewichtsabnahme setzte 7 Monate nach Kryptorchismus ein und führte soweit, daß nach 17 Monaten das Gewicht der untersuchten Organe dem der Organe kastrierter Ratten glich.

Dagegenüber berichtet MOORE (1944), daß bei experimentellen Kryptorchismus junger Ratten die Hormonproduktion des Hodens zwar abnehme, bei älteren Tieren jedoch nach Kryptorchismus von 390 Tagen Dauer kein wesentlicher Unterschied im Gewicht von Samenblase und Prostata kryptorcher und unbehandelter Tiere zu

finden gewesen sei. Demzufolge nahm der Autor an, daß nach dieser Zeit des Kryptorchismus keine Abnahme in der Höhe des Androgenspiegels erfolgt.

MOREHEAD und MORGAN (1967) beobachteten dagegen - allerdings nur nach 28 Tagen Kryptorchismus - eine Abnahme im Gewicht dieser Organe. Dies wird auch von den Autoren JNANO und TAMAOKI (1968) und von FREE et al. (1969) bestätigt.

Es zeigen sich, vor allem was die gewichtsmäßige Veränderung der akzessorischen Geschlechtsorgane betrifft, recht widersprüchliche Aussagen. Der Vergleich der Untersuchungsergebnisse wird dadurch wesentlich erschwert, daß alle Beobachtungen zu einem anderen Zeitpunkt nach Kryptorchismus gemacht wurden und unseres Wissens nirgendwo über eine zeitliche Abhängigkeit der Veränderungen Aufschluß gegeben wird.

2. ^3H -Index des Samenblasenepithels als Parameter für die Testosteronausschüttung

Die Bestimmung des ^3H -Index des Samenblasenepithels ist ein genauer bestimmbares Maß für die Höhe des zirkulierenden Testosterons, als es Zellhöhe des Epithels, Organengewicht und Mitoseaktivität darstellen.

JAMES R. MOREHEAD und CHARLES F. MORGAN (1967) untersuchten autoradiographisch die Samenblase und die Koagulationsdrüse bei Ratten. Sie zeigten, daß bei experimentell kryptorchiden Ratten der ^3H -Index des Epithels der untersuchten Organe im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant erniedrigt war (^3H -Index der scheinoperierten Tiere 28 Tage post op.: 18,8%, ^3H -Index der 28 - Tage - kryptorchiden Tiere: 12,1 %). Daraus schlossen die Autoren auf eine quantitative Abnahme der Androgenausschüttung um etwa ein Drittel.

Bei diesen Versuchen waren die Ratten zum Zeitpunkt der Operation etwa 4 Wochen alt, die Dauer des Kryptorchismus betrug 28 Tage und der ^3H -Index wurde an 1000 Zellen bestimmt.

Zu beachten ist, daß die Tiere im Alter von 28 Tagen noch in der Wachstumsphase sind und sich zum Zeitpunkt der Operation am 28. Lebenstag noch nicht in der Pubertät befanden, die erst um den 40. Lebenstag mit der erhöhten Testosteronsekretion beginnt. Die Tötung der Tiere erfolgte am 56. Lebenstag - mitten in der Phase der hormonellen Umstellung (SCHMID und RATHGEBER, 1972). Es könnte also sein, daß die hormonellen, pubertären Umstellungsvorgänge durch den operativen Eingriff, durch die Äthernarkose und durch den Kryptorchismus

massiv beeinträchtigt wurden und eine alleinige Zuordnung der Befunde zum Einfluß des Kryptorchismus auf den Hoden nur mit Vorbehalt erfolgen kann.

FRAGESTELLUNG

Ausgehend von der Beobachtung, daß die Hauptzellen in den einzelnen Abschnitten des Nebenhodenganges der erwachsenen Ratte verschiedene Proliferationshöhen aufweisen (SCHMID und TETTEH, 1971), und daß die Proliferationsunterschiede wahrscheinlich mit der Funktion des Nebenhodens als Transportorgan und Ort der Reifung der Samenzellen zusammenhängen, untersuchten wir die Nebenhodenproliferation nach Aufhebung der zellulären Passage. Geprüft wurde die Proliferation des Nebenhodengangepithels bei beidseitigem 7 Tage andauerndem und 90 Tage andauerndem experimentellen Kryptorchismus. Durch den Kryptorchismus wird das Keimepithel so stark geschädigt, daß keine reifen Samenzellen den Hoden mehr verlassen.

Da nach HOLSTEIN (1969) das Nebenhodenepithel in seiner Morphologie hormonal abhängig ist, gingen wir anhand der Literatur und eigenen morphologischen Untersuchungen der Frage nach, wie sich die hormonelle (androgene) Situation der Ratte nach experimentellem Kryptorchismus darstellt. Es interessierte die Frage, ob bei unseren Untersuchungen des Nebenhodengangepithels bei experimentellem Kryptorchismus neben der Aufhebung der zellulären Passage auch Veränderungen der hormonellen Situation in Rechnung zu stellen sind. Diese beiden Fragekomplexe ergänzten wir durch folgende Untersuchungen:

1. Veränderung der Histologie und Cytologie des Nebenhodens beim kurz- und langzeitigen experimentellen Kryptorchismus der Ratte, da unseres Wissens in der Literatur keine entsprechenden Ergebnisse mitgeteilt sind.

2. Verfolgung des zeitlichen Verlaufs der Schädigung des Keimepithels. Diese Frage ist unseres Wissens in der Literatur in dieser Form nicht bearbeitet. Wir bedienten uns dabei der Dünnschnittmethode nach Eosin-einbettung, wie sie von HOLSTEIN und WOLF-HAEKEL (1971) angegeben wurde.
3. Morphologie der LEYDIGschen Zwischenzellen nach verschiedener Dauer des experimentellen Kryptorchismus (Dünnschnitt mit Toluidin-Blau-Färbung und HE-gefärbte Paraffinschnitte). Nach unserer Kenntnis des Schrifttums wurde die Frage des zeitlichen Ablaufs nicht untersucht.
4. Samenblasenproliferation bei unterschiedlicher Dauer des experimentellen Kryptorchismus. Da die Höhe der Samenblasenproliferation ein Maß für die Höhe des Testosteronspiegels darstellt (Literatur bei SCHMID und ARNOLD, 1971), prüften wir auf diese Weise die hormonelle Lage des kryptorchischen Tieres in Abhängigkeit von der Dauer des Kryptorchismus.

Auch die Untersuchung der Morphologie der LEYDIGschen Zwischenzellen diente der Untersuchung des hormonellen Hintergrundes.

AUTORADIOGRAPHISCHE GRUNDSÄTZE

1. Bedeutung der autoradiographischen Methode

Mit Hilfe der autoradiographischen Nachweismethode können die verschiedensten Stoffwechselvorgänge an der lebenden Zelle untersucht werden. Durch die Gabe radioaktiv markierter Aminosäuren läßt sich die Eiweißsynthese prüfen, durch die Gabe von markierten Cytidin die RNS-Synthese und der Transport von RNS vom Kern zum Cytoplasma, und schließlich durch die Gabe von radioaktiv markierten Thymidin die Synthese nucleärer DNS.

Durch die DNS-Markierung ist es möglich, Untersuchungen zur Proliferation einer bestimmten Zellpopulation vorzunehmen. Damit lassen sich grundlegende Ergebnisse über Vermehrungswachstum, Erhaltungswachstum und maligne Wachstumsvorgänge gewinnen. Das Wissen über die Proliferationskinetik maligner Gewebe scheint über eine Teilsynchronisation der malignen Zellpopulation neue chemotherapeutische und radio-therapeutische Wege in der Humanmedizin zu eröffnen (RAJEWSKY, HÜLSER, FABRICIUS, 1970).

2. Bedingungen für die radioaktive Markierung von Zellen unter Verwendung von radioaktiv markiertem Thymidin.

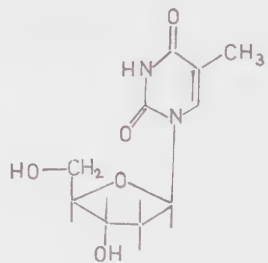
2.1. Prinzip

Das Prinzip dieser Untersuchung besteht darin, radioaktiv markierte Nucleinvorstufen zur Markierung der Desoxyribonucleinsäure in die Zelle einzuschleusen. Die Markierung der DNS bietet sich insofern zur Verfolgung einer Zelle über einen längeren Zeitraum an, als es sich bei der DNS um einen stabilen Zellbestandteil handelt, der bei der funktionstüchtigen Zelle als genetisches Material nur in einem außerordentlich geringen Maße dem Abbau unterworfen zu sein scheint. Außerdem geht die DNS bei der Mitose zu gleichen Teilen auf die Tochterzelle über.

2.2. Thymidin: Eigenschaften, Einbau, ^3H -Index

2.2.1. Eigenschaften

Es handelt sich beim Thymidin um ein Nucleosid des Pyrimidinderivates Thymin (KARLSON, 1970), dessen Markierung mit Tritium erstmals 1949 gelang (FRIEDKIN, TILSON und ROBERTS, 1956). Das Thymidin wird in die Zellen eingebaut, die sich zum Untersuchungszeitpunkt in der DNS-Verdopplungsphase befinden, die also nucleäre DNS aufbauen.



Dieses Thymidin, vor allem in Methyl- ^3H -markierter Form, ist im Gegensatz zu den Phosphor-Isotop ^{32}P , mit dem früher Proliferationsmessungen ausgeführt wurden, durch eine Reihe günstiger Eigenschaften ausgezeichnet. Dazu zählen seine DNS-Spezifität, die vorzügliche autoradiographische Lokalisierbarkeit auf den Präparaten, und der Umstand, daß das durch reaktiven Abbau von ^3H -Thymidin anfallende Tritium keine Beeinträchtigung der Ergebnisse hervorruft.

Durch die hohe DNS-Spezifität des Thymidins ist eine ausschließliche Markierung der DNS und damit also des Zellkerns möglich. Der Einbau des Nucleosids erfolgt in der DNS- Verdopplungsphase des Zellkerns, in der Vorbereitung auf die Zellteilung.

Die gute autoradiographische Lokalisierbarkeit beruht auf der kurzen mittleren Reichweite der ^3H -Betastrahlung. Dabei hängt die Reichweite der Strahlen lediglich von der Dichte des Absorbers ab. Es kann angegeben werden, daß in Materie mit der Dichte 1 für Tritium, dessen maximale Energie 18 KeV beträgt, eine mittlere Reichweite von etwa $1\ \mu$ besteht (SCHULTZE, 1968). Dadurch bekommt man eine relativ gute radioaktive Auflösung, da die Markierung unmittelbar über dem radioaktiv markierten Kern in der Photoschicht entsteht.

Außerdem können Markierungen der DNA-synthetisierenden Zellen in vivo leicht durchgeführt werden. Thymidin wird rasch abgebaut, und steht daher dem Organismus nur kurze Zeit zur Verfügung. So zeigten RUBINI, CRONKITT, BOND und FLIEDNER (1960) auf, daß bereits eine Minute nach Injektion von ^3H -Thymidin etwa 90 % der injizierten ^3H -Aktivität aus dem Blutkreislauf verschwunden waren. Nach Untersuchungen von POTTER (1959) steht

die Substanz dem Organismus der Ratte nach parenteraler Injektion nur etwa 30 Minuten lang zur Verfügung.

Da durch den Abbau neben Amino-Isobuttersäure hauptsächlich entstehende tritiierte Wasser beeinträchtigt die Meßergebnisse kaum, da es im Gleichgewicht mit dem Gewebewasser steht und durch entsprechende Waschmethoden bei der histologischen Aufarbeitung weitgehend aus den markierten Gewebeschnitten entfernt werden kann.

2.2.2. Einbau

Unerlässlich für jede proliferationskinetische Betrachtung ist die Kenntnis der Wachstumsveränderungen der Zelle. Auch hier hatte die Einführung des Methyl-³H-markierten Thymidins großen Anteil, denn durch die selektive Markierung der DNS-Verdopplungsphase konnten die einzelnen Abschnitte des Zellzyklus einer proliferierenden Zelle genauer untersucht werden. Die erste Einteilung des Zellzyklus in die verschiedenen Phasen, welche eine Zelle durchläuft, wurde von HOWARD und PELC (1953) vorgeschlagen. Man trennt dabei folgende vier Abschnitte:

- G₁ - Phase = postmitotisch- präsynthetische Periode,
- S - Phase = DNS-Syntheseperiode
- G₂ - Phase = postsynthetisch prämitotische Periode und
- M - Phase = Mitose

(Literatur bei RAJEWSKY, 1966)

Die Summe dieser vier Phasen nennt man Generationszeit (G).

Aus dieser Einteilung ist ersichtlich, daß der Einbau des Thymidins in die Kernsubstanz nur während der S-Phase, d.h., der DNS-Syntheseperiode, erfolgen kann. Dabei wird die Markierung eines Kernes um so deutlicher sein, je länger der Zeitabschnitt ist, in welchem die Zelle in der DNS-Synthesephase dem Angebot an ^3H -markierten Thymidin ausgesetzt ist. Untersuchungen haben ergeben, daß die mittlere Länge der DNS-Synthesephase etwa 6 - 8 Stunden beträgt (Literatur bei STÖCKER, 1966), die der postsynthetisch-prämitotischen G_2 -Phase und die der Mitose-Phase je etwa eine Stunde. Daraus folgt, daß Änderungen in der Dauer der Generationszeit in erster Linie von der G_1 -Phase abhängig sein können (KOBURG und SCHULTZE, 1961).

Der Einbau des angebotenen radioaktiv markierten Thymidins erfolgt über ein Thymidin-phosphorylierendes Enzymsystem (Thymidinkinasen) (WEISSMAN, SMELLIE, PAUL, 1960) über die Bildung von Thymidinmono-, -di- und Thymidintriphosphat und anschließender Polymerisation über das Enzym der DNA-Polymerase (HARBERS, 1964).

2.2.3. ^3H -Index

Zur quantitativen Angabe proliferativer Aktivität von Geweben dient der Thymidin-Markierungsindex, kurz " ^3H -Index" oder "Thymidin-Index".

Der Thymidin-Markierungsindex ist eine Verhältniszahl, welche das Verhältnis der ^3H -markierten Zellen zu einer bestimmten Anzahl ausgezählter Zellen angibt. Er wird umso genauer Ausdruck der proliferativen Aktivität des untersuchten Gewebes sein, je größer diese Anzahl ausgezählter Zellen ist. Da der Einbau des

markierten Thymidins nur in der S-Phase möglich ist, gibt der ^3H -Index zugleich "die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine Zelle der betrachteten Population in der S-Periode des Zellzyklus angetroffen wird" (RAJEWSKY, 1966).

Je nachdem, ob es sich um eine schnell oder langsam proliferierende Zellpopulation handelt, ist der ^3H -Index entweder hoch oder niedrig. Bei statischem, nicht proliferierendem Gewebe beträgt der ^3H -Index 0.

3. Grenzen der autoradiographischen Methode

Die Grenzen der autoradiographischen Methoden sind einmal durch das Wachstumsverhalten der untersuchten Zellpopulation gegeben, und zum anderen durch die Methode selber.

3.1. Methodische Einschränkungen

Es wird immer nur möglich sein, eine begrenzte Anzahl von Zellen auszuzählen, was insbesondere bei niedrigen ^3H -Index zu statistischen Fehlern führen kann. Außerdem muß eine annähernd regelmäßige Verteilung der radioaktiv markierten Zellen vorausgesetzt sein, wenn zuverlässige Angaben über den mittleren ^3H -Index gemacht werden sollen.

3.2. Einschränkungen der autoradiographischen Methode durch das Wachstumsverhalten untersuchter Zellpopulationen

Was das Wachstumsverhalten untersuchter Zellpopulationen anheht, so ist die Höhe des ^3H -Index einerseits abhängig von der Anzahl der Zellen, die am Wachstumsprozess überhaupt teilnehmen (Wachstumsfraktion) und zum anderen von der Dauer der einzelnen Teilungsperioden des Zellzyklus.

Bei PILGRIM et al. (1965) fand sich Hinweise auf eine tageszeitliche phasenspezifische Periodik, daß in einzelnen Geweben zu bestimmten Tageszeiten vermehrt Zellen aus der G_1 - in die S-Phase treten. Als Ursache dafür wird eine Katecholamin-Periodik des Nebennierenmarks diskutiert.

Außerdem besteht, was die Länge der einzelnen Phasen selbst betrifft, eine altersmäßige Abhängigkeit; als Beispiel sei die DNS-Verdopplungsphase erwähnt. Sie beträgt bei den Leberzellen junger Ratten durchschnittlich etwa 8 Stunden, und

beim erwachsenen Tier etwa 18 Stunden (STÖCKER, 1968). Außerdem finden sich Änderungen in der Größe der Wachstumsfraktion mit zunehmendem Alter und bei reparativen Vorgängen (SCHULTZE, 1968).

Eine Erhöhung der Proliferationsrate einer Zellpopulation ist weiterhin durch eine Verminderung der Zellverlustrate möglich.

3.3. Flüssigkeitsszintillation

Eine andere Methode zur Verfolgung des Stoffwechsels radioaktiv markierter Bausteine ist die Aktivitätsmessung mit Hilfe der Flüssigkeits-Szintillation.

Dabei ist es jedoch nur möglich, den Gesamtgehalt an Radioaktivität aller in diesem Gewebe enthaltenen Zellformen zu bestimmen. Sie schließt aber - im Gegensatz zur Autoradiographie - die Untersuchung einer bestimmten Zellpopulation im intakten Gewebsverband aus.

M A T E R I A L U N D M E T H O D E

Unser Versuchsaufbau gliedert sich entsprechend den Fragen unserer Arbeit. Wir überprüften folgende Punkte:

- Histologie und Cytologie des Nebenhodens nach Kryptorchismus von 7 und 90 Tagen;
- das Proliferationsverhalten des Nebenhodengangeneithels nach 7 und 90 Tagen Kryptorchismus (autoradiographische Untersuchungen);
- das Wachstumsverhalten der Samenblase nach verschiedener Dauer des Kryptorchismus;
- Veränderung der LEYDIGschen Zwischenzellen (Dünnschnittverfahren) zu verschiedenen Zeiten nach Kryptorchismus;
- Verfolgung der Degeneration des Keimeneithels in Abhängigkeit von der Zeit nach 3, 5, 7, 10 und 90 Tagen.

I. Versuchsaufbau

1. Tiermaterial

Als Versuchstiere wurden erwachsene, männliche Wistar-Ratten einer Zucht verwendet. Sie erhielten Altromin^R - Mischfutter, Wasser ad libitum, waren einer Raumtemperatur von 21^o C und einem regelmäßigen Tag- und Nacht-Rhythmus von 12 Stunden ausgesetzt.

2. Tiergruppen

2.1.

Zwei erwachsene 5 und 6 Monate alte männliche Ratten dienten als Kontrolltiere. Die histologische und autoradiographische Auswertung der hooennahen ableitenden Samenwege erfolgte durch SCHMID und TETTEH (1971); die Ergebnisse bildeten die Grundlage der hier vorgelegten Untersuchung. An den gleichen Tieren bestimmten SCHMID und ARNOLD (1971) die Normalwerte der Samenblasenproliferation. Zusätzlich untersuchten wir am Paraffinschnitt vom Hoden dieser Tiere die Morphologie und die Größe der LEYDIG-Zellen.

2.2.

An 6 männlichen Ratten, 4 1/2 bis 8 Monate alt, wurde ein beidseitiger experimenteller Kryptorchismus durchgeführt. Nach 7, 14 und 90 Tagen Kryptorchismus-Dauer, wurden diese Tiere autoradiographisch untersucht: wir prüften die Samenblasenproliferation aller drei Tiergruppen, die Proliferation der Hautzellen des Nebenhodenepithels nach 7 und nach 90 Tagen Kryptorchismus. Von den 90 d-Tieren wurden Paraffinschnitte zur Untersuchung der LEYDIGzell-Morphologie und -Größe angefertigt.

2.3.

An 4 weiteren 6 Monate alten erwachsenen männlichen Ratten wurde ein beidseitiger experimenteller Kryptorchismus durchgeführt. Am 3., 5., 7. und 10. postoperativen Tag wurden die Tiere getötet und Semidünnschnitte vom Hoden angefertigt. An diesen Hodenschnitten wurde die Abstoßung des Keimenithels und die LEYDIGzell-Morphologie untersucht.

3. Operative Technik - Beidseitiger experimenteller Kryptorchismus.

Narkose und Operation wurden bei allen Tieren auf dieselbe Art und Weise zwischen 9.00 Uhr und 12.00 Uhr vormittags durchgeführt. Die Operation wurde mit einer Äthernarkose begonnen, die durch eine Narkose mit 7,5 mg/100 g Körpergewicht Nembutal^R weitergeführt wurde.

Nach Reflexprüfung wurden die Schichten der Bauchdecke durch einen etwa 3,5 cm langen, medianen Unterbauchschnitt links durchtrennt. Es erfolgte ein vorsichtiges Verlagern der Hoden in den Bauchraum, wobei vor allem darauf geachtet wurde, den Nebenhoden zu schonen. Nach Lösung des Bindegewebsseptums des Funiculus spermaticus und Durchtrennung des Gubernaculum testis wurde der ins Scrotum führende Canalis inguinalis durch Vernähen des inneren Inguinalringes mit einer Tabaksbeutelnaht (Catgut^R) vom Bauchraum aus verschlossen. Danach erfolgte schichtweise der Wundverschluss.

Die Versuchstiere überstanden die Operation gut.

Die 90 d-kryptorchen Tiere wurden am 1. September 1970 operiert und am 30. November 1970 nach Ablauf des radioaktiven Versuches getötet. Bei den 7d-kryptorchen Versuchstieren erfolgte die Operation am 22. Januar 1971 und die Tötung am 29. Januar 1971.

4. Radioaktiver Versuch

Der radioaktive Versuch dauerte eine Stunde. Die Injektion des radioaktiven DNS-Vorläufers (^3H -Thymidin) erfolgte jeweils um 9.00 Uhr vormittags, um tageszeitlich Schwankungen der Mitoserate zu vermindern.

Jedem Tier wurden dabei 500 μCi ^3H -Thymidin in 0,5 ml mit einer spezifischen Aktivität von 6.0 Ci:m Mol (SCHWARZ BIO RESEARCH, USA) intraperitoneal injiziert.

Getötet wurden die Tiere genau eine Stunde nach der Injektion durch Dekapitation im Ätherrausch.

5. Anfertigung der Autoradiogramme

Die Aufarbeitung der Organe bis zum Autoradiogramm erfolgte wie von SCHULZE (1968) angegeben. (Genauere Angaben dazu siehe Dissertation TEITEL, 1972). Wir fertigten 3μ dicke Paraffinschnitte des Nebenhodens an, indem wir die Schnitte senkrecht zur Organachse führten und einen Abstand von 500μ zwischen den Schnittebenen einhielten.

Zusätzlich fertigten wir 3μ -Schnitte von Hoden und Samenblase an, indem wir die Schnitte durch das letztgenannte Organ senkrecht zur Achse in der Nähe der Wurzel legten.

Zur Herstellung der Autoradiogramme verwendeten wir den Stripping-Film Kodak AR, 10 (Kodak Ltd. London).

Nach entsprechenden Versuchen exponierten wir die Autoradiogramme 18 Tage lang, entwickelten und fixierten die Schnitte mit D-19 Developer bzw. Unifix Powder von Kodak und färbten die Schnitte mit Haematoxilin-Eosin ein. (Eine genaue Beschreibung findet sich in der Dissertation von TEITEL, 1972).

6. Dünnschnitte

Wir fertigten Dünnschnitte von Hoden nach 3, 5, 7, 10 Tage dauernden experimentellem Kryptorchismus an. Die Aufarbeitung der osmiumfixierten Organteile erfolgte nach der von HOLSTEIN (1971) beschriebenen Methode. Die Dünnschnitte wurden bei einer Färbezeit von 5 Minuten mit Toluidinblau nachgefärbt.

II. Versuchsauswertung

1. Die histologische und cytologische Untersuchung des Nebenhooens nach 7 und 90 Tagen führten wir an den HE-gefärbten Schnitten durch.

2. Die Auswertung der Autoradiogramme für Nebenhoden- und Samenblasenproliferation erfolgte mit Ölimmersion (1350-fache Vergrößerung) unter dem Lichtmikroskop. Als markiert betrachteten wir eine Zelle dann, wenn sie mindestens vier Silberkörner, die über dem Zellkern liegen mußten, aufwies. Bei allen ausgezählten Autoradiogrammen war der Nulleffekt so gering, daß er vernachlässigt werden konnte.

In gleicher Weise zählten wir bei allen Tieren je Abschnitt 10 000 eindeutig identifizierbare Hauptzellen aus und bestimmten dabei die Anzahl der markierten Zellkerne, den ^3H -Thyridin-Markierungsindex. Der ^3H -Index für die Samenblasenproliferation erfolgte ebenfalls an 10 000 Zellen pro Tier.

Wir bildeten den Mittelwert vom ^3H -Index der beiden Tiere jeder Versuchsgruppe, um auf diese Werte die biologische Schwankung unseres Ergebnisses zu vermindern.

Zur Überprüfung unserer Ergebnisse bei den 7 d-kryptorchchen Tieren fertigten wir Autoradiogramme der kontralateralen Hoden an und unternahmen gleicherweise in den einzelnen Abschnitten orientierende Untersuchungen des ^3H -Indexes an je 2000 Hauptzellen.

3. Wir untersuchten an den Dünnschnitten vom Hodengewebe die Degeneration des Keimepithels 3, 5, 7 und 10 Tage nach experimentellem Kryptorchismus. Zusätzlich prüften wir das Hodenbild im HE-gefärbten Paraffinschnitt nach 90 Tagen Kryptorchismus sowie beim Normaltier.

4. An den unter Abschnitt 3 verwandten Dünnschnitten prüften wir die morphologischen Veränderungen der LEYDIGschen Zwischenzellen 3, 5, 7 und 10 Tage nach experimentellem Kryptorchismus. Gleichzeitig wurde die LEYDIG-Zellmorphologie 90 Tage nach experimentellem Kryptorchismus im HE-gefärbten Schnitt untersucht.

Zur Flächenbestimmung wurden die Hodenschnitte mäanderförmig nach solchen LEYDIGschen Zwischenzellen abgesucht, die eine gleichmäßig geometrische Gestalt aufweisen (z.B. rund, rund-oval, oval). Der Längs- und Querdurchmesser wurde mit Hilfe eines Okularmikrometers bei 1000-facher Vergrößerung ermittelt und daraus die Kernfläche berechnet ($F = (\frac{a}{2} \times \frac{b}{2}) \cdot \pi$) (HILLER, 1965). Die mittlere Kernfläche und die Standardabweichung wurde aus 25 einzelnen Kernmessungen pro Tier errechnet. Die Messungen erfolgten an drei intakten und zwei 90 d-kryptorchen Versuchstieren.

ERGEBNISSE

I. Morphologische Veränderungen der LEYDIGschen Zwischenzellen.

Die LEYDIGschen Zwischenzellen finden sich in den Bindegewebszwickeln zwischen den Hodenkanälchen; sie sind die wichtigsten Testosteronbildner. Bei der intakten, erwachsenen, männlichen Ratte sind ihre Zellkerne blasig, hell, das Chromatin ist körnig verdichtet und besonders an der Kernmembran gelagert.

In den Toluidinblau-gefärbten Dünnschnitten von Rattenhoden, die 3, 5, 7 und 10 Tage einem experimentellem Kryptorchismus unterlagen, wirkten die Kerne der LEYDIGschen Zwischenzellen geschrumpft, die Kernmembran war nicht mehr blasig aufgespannt sondern unregelmäßig eingefallen, schrumpelig. Im Caryoplasma waren die Chromatinverdichtungen verwaschener und weniger scharf abgegrenzt. Diese Veränderungen waren besonders bei den 3, 5 und 7 Tage kryptorchen Tieren deutlich ausgeprägt.

Bei den 90 d-kryptorchen Tieren glichen die Kerne der LEYDIGschen Zwischenzellen weitgehend denen der intakten Tiere; sie hatten ein vakuoliges Aussehen, glatt-gespannte Kernmembranen und scharf abgegrenzte Chromatinverdichtungen. Verglichen mit den Kernen LEYDIGscher Zellen intakter Tiere wirkten sie kleiner, dunkler und in ihrem Aussehen gleichförmiger. Eine auffällige, nesterförmige Vermehrung der Zellkerne bestand nicht.

Die Bestimmung der Kernfläche bei Normaltieren im HE-gefärbten Paraffinschnitt ergab einen Mittelwert von $1,924 \mu^2$ mit einer

Standardabweichung von $\pm 0,638 \mu^2$. Bei den 90 d-kryptorchen Tieren fanden wir für die mittlere Kernfläche einen Wert von $2,178 \mu^2$ mit einer Standardabweichung von $0,442 \mu^2$.

II. Veränderung der Samenblasenproliferation als
Indikator für die Androgenausschüttung nach
experimentellem Kryptorchismus.

Das Verhalten der Samenblasenproliferation zu verschiedenen Zeiten nach experimentellem Kryptorchismus ist in Tabelle Nr. 1 und in Abbildung Nr. 1 dargestellt.

Tab. 1: ³H-Index des Samenblasenepithels zu verschiedenen Zeiten nach experimentellem Kryptorchismus (bestimmt an 10 000 Zellen/Tier).

Kryptorchismus in Tagen	Tier Nr.	³ H-Index	Mittelwert
7	94	0,20	0,25
	95	0,30	
14	132	0,26	0,49
	133	0,72	
90	92	0,38	0,34
	93	0,3	

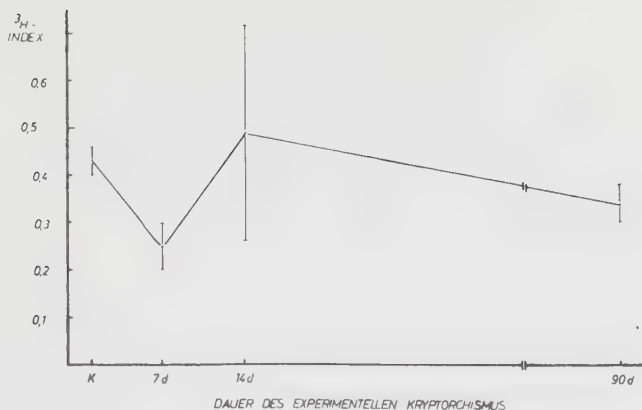


Abb.Nr.1: Veränderung der Samenblasenproliferation nach Kryptorchismus in Abhängigkeit zur Zeit.

Es zeigt sich, daß nach sieben Tagen Kryptorchismus der ^3H -Index des Samenblasenepithels unter den Kontrollwert erwachsener, intakter Tiere absinkt (Kontrollwert: 0,43 %, 7 d-Kryptorchismus: 0,25 %). Anschließend kommt es am 14. Tag nach Kryptorchismus zu einem Anstieg knapp über den Normalwert (0,49 %); die Einzelergebnisse der beiden zu diesem Zeitpunkt untersuchten Tiere weichen etwa um den Faktor 3 voneinander ab. Nach 90 Tagen hat sich der ^3H -Index auf einen Wert von 0,34 % eingependelt, der um ca. 1/5 niedriger als der Kontrollwert liegt.

III. Untersuchung zum zeitlichen Ablauf der Degeneration des Keimepithels

Als erstes Anzeichen der Degeneration treten schon am 3. Tag nach experimentellem Kryptorchismus perinucleäre Vacuolen um die Kerne der am weitesten basal liegenden Zellkerne auf. Es handelt sich dabei vorwiegend um die Schicht der Spermatogonien. Diese Vacuolisierung kann so stark werden, daß es zu Zerreißungen des Keimepithels kommt.

Bis zum 5. Tag nehmen diese vacuoligen Zerreißungen massiv zu. Gleichzeitig kommt es zur Ablösung riesiger Zellkonglomerate, wobei es sich um riesige, runde Einzelzellen von unterschiedlicher Größe handelt. Diese enthalten in ihrem Zelleib zahlreiche Kerne, etwa 2 bis 15, die ihrerseits wieder eine deutliche intranucleäre Vacuolenbildung aufweisen. Durch diese großen, blasigen Vacuolen im Caryoplasma wird das Kernmaterial an die Zellkernwand gedrückt, so daß es dadurch zur Bildung einer Art Siegelringzellen - wie man sie nennen könnte - kommt. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um degenerierende Spermatiden; die Größe des Zellkerns läßt darauf schließen. Außerdem zeigt sich in vielen Tubuli eine zunehmende Verarmung des Keimepithels an Zellmaterial, wobei diese Veränderungen in den einzelnen Tubuli unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Dabei ist die Schicht der basalen Zellreihe noch relativ gut erhalten.

Die Verarmung des Keimepithels nimmt massiv zu, und am 10. Tag sind viele Tubuli bereits deutlich entvölkert. Alle Samentubuli enthalten jedoch noch einige basalständige Spermatogonien

mit vereinzelt dazwischen liegenden SERTOLIZellen.
Hin und wieder sind Tubuli zu finden, welche prall mit einer inhomogenen relativ dunklen Masse angefüllt sind.

Nach 90 Tagen Kryptorchismus fällt die extreme Zellarmut des größten Teils der Hodenkanälchen auf. Überall finden sich randständige Spermatogonien und SERTOLISCHE Stützzen-
len. Vereinzelt sind in den Tubuli auch noch Spermatocyten zu sehen (Arretierung der Spermatogenese bei Spermatocyten 1. Ordnung).

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Degeneration des Keim-
epithels von basalwärts auszugehen scheint, - daß das Keim-
epithel über der Schicht der Spermatogonien durch Vacuolen-
bildung und zunehmenden Zerreibungen von der Basalmembran
abgehoben wird. Die ersten Vacuolen scheinen dabei innerhalb
der basalen Kernreihe, der Reihe der Spermatogoniengeneration,
aufzutreten. Zeitlich nur wenig verspätet kommen dann vacuo-
läre Degenerationerscheinungen auch in den übrigen Schichten
des Keimepithels auf; es kommt in der Schicht der Spermato-
genen zur Ausbildung riesiger Zellkonglomerate, die in das Tu-
buluslumen abgestoßen werden. Schon erstaunlich kurze Zeit
nach experimentellem Kryptorchismus kommt es zu einer extremen
Zellarmut im Tubuluslumen, erhalten bleiben Spermatogonien,
ganz vereinzelt Spermatocyten 1. Ordnung und die SERTOLISCHE
Stützzenlen, die in ihrer Zahl nicht verringert erscheinen
(Abbildungen Nr. 1 - 5).

IV. Cytologische und histologische Veränderungen des Nebenhodengangsystems nach 7 Tagen und 90 Tagen Kryptorchismus

1. Der Lumeninhalt des Ductus epididymidis

Beim intakten Tier ist das Lumen des Nebenhodenganges mit ausgereiften Spermatozoen angefüllt. Die Dichte der Spermatozoen variiert in den einzelnen Nebenhodenabschnitten, die Samenfäden sind teilweise in charakteristischen Störungsfiguren angeordnet. Während sie im Caputbereich relativ locker liegen, ganz vereinzelt von Zelltrümmern durchmischt sind, liegen sie in der Cauda dichtgenackt, es finden sich fast nur noch gleichförmig-ausgereifte Samenzellen.

Bei den 7 d-kryptorchen Tieren sind die Lumina der ersten beiden Nebenhodenabschnitte leer, danach finden sich Spermatozyentrümmern, Spermatozytenkonglomerate und ungewöhnlich polymorphe Kernkonglomerate, die zu Riesenzellen zusammengeballt erscheinen.

Diese Zellkonglomerate, die dem degenerierenden Keimepithel entstammen, bieten ein ausgesprochen buntes Bild. Es finden sich große Zellen, die zumeist abgerundet sind und in denen bis zu 20 runde Zellkerne auftreten. Die Kerne sind zumeist rund, häufig in degenerativem Zerfall begriffen, weisen teilweise eine große intranucleäre Vacuole auf, die den Zellkern siegelringartig zusammenpreßt. Daneben finden sich große Zellformationen mit bis zu 8 Zellkernen, wobei der Einzelkern 6 - 8 mal größer als bei der zuerst beschriebenen Zellgruppe ist. Diese beiden Formen großer Zellkonglomerate liegen locker zwischen Spermatozyentrümmern, degenerierenden Spermatioiden und Spermatozyten. Nach caudal hin werden die ausgereiften Spermatozoen zahlreicher und nehmen in der distalen Cauda den größten Teil des Lumeninhalts ein; parallel dazu werden die degenerierenden Zellen des Keimepithels spärlicher.

Bei den 90 d-kryptorchen Tieren sind die Lumina durchgehend leer (Abbildungen Nr. 6-8).

2. Cytologische und histologische Veränderungen am Epithel des hodennahen, ableitenden Gangsystems nach 7 Tagen Kryptorchismus

Bei unseren Untersuchungen gingen wir so vor, daß wir die einzelnen Abschnitte des Gangsystems auf Veränderungen des Interstitiums, des Lumens und seines Inhaltes, sowie des den Gang auskleidenden Epithels untersuchten.

2.1. Veränderungen der Ductuli efferentes

Bei den Ductuli efferentes gelang es uns zu diesem Zeitpunkt bereits nicht mehr - wie beim Normaltier - zwischen einem hodennahen und einem hodenfernen Abschnitt zu unterscheiden.

Die Ductuli efferentes sind zusammengeschrumpft, das umgebende Bindegewebe wirkt aufgelockert und läßt um die Abschnitte herum einen spaltförmigen Raum frei.

Die meisten Lumina sind weitgehend leer. Vereinzelt finden sich verklumpte Zellhaufen in der Mitte des Lumens.

Das Epithel macht einen stark aufgelockerten, zerrissenen Eindruck. Die Zellkerne liegen dicht zusammengeschoben und bilden so eine sehr unregelmäßige Mehrreihigkeit. Dabei wirken die Zellkerne teilweise chromatindichter, sie scheinen unregelmäßig begrenzt. Perinucleär ist das Cytoplasma vacuolig aufgelockert, es finden sich teilweise große Vacuolen, so daß das Cytoplasma-band aufgelockert, zerrissen wirkt. Die apikale Zellbegrenzung ist relativ unscharf und zeigt büschelförmige, sehr unregelmäßige Cytoplasmaausläufer. Flimmerzellen lassen sich nicht sicher identifizieren (Abbildung Nr. 9 + 10).

2.2. Veränderungen des ersten Abschnittes des Ductus epididymidis (Anfangsteil des Caputbereiches)

Das interstitielle Bindegewebe ist verbreitert und zeigt Risse und ödematöse Auflockerungen. Die Abschnitte des Ductus epididymidis liegen einzeln, von relativ breiten, aufgelockerten Bindegewebssepten getrennt und liegen nicht mehr wie beim Normaltier dicht aneinandergepackt. Verglichen mit dem Normaltier ist das Gangsystem bei den 7 d-kryptorchen Tieren geschrumpft, das Lumen durchgängig leer. Das Epithel ist höher als in Abschnitt II, die Zellkerne liegen vorwiegend im basalen Drittel und bilden hier in dichter Lage eine unregelmäßige Kernreihe. Bei einzelnen Abschnitten findet sich eine unregelmäßige, angeordnete, mehr lumenwärts gelegene zweite Kernreihe, so daß hier insgesamt eine unregelmäßige Mehrreihigkeit entsteht. Die für den Abschnitt I typischen supranucleären, hellen Cytoplasmastrukturen sind zwar noch an einer Aufhellung über den Kernen erkennbar, haben aber ihr differenziertes Aussehen und ihre scharfe Abgrenzung gegen das Cytoplasma verloren. Das Cytoplasma wirkt dadurch insgesamt wolkig aufgelockert. Die Zellkerne haben ihr blaßes Aussehen verloren, die Kerne sind insgesamt unregelmäßiger begrenzt. Das Caryoplasma ist chromatindichter, verwaschen feingranuliert. Manchmal weisen die Zellkerne kleine Vacuolen auf. Auffällig sind unterschiedlich große, perinucleäre Vacuolen, die die Kerne der benachbarten Zellen halbmondförmig zusammenpressen und die dem Epithelband ein aufgelockertes zerrissenes Aussehen verleihen. Die in den Vacuolen liegenden Zellkerne scheinen in Pyknose begriffen. Die lumenwärtige Begrenzung der Epithelzellen ist relativ scharf, es finden sich lange, büschelförmige, leicht verwaschene Sterocilien.

Basalzellen sind nach wie vor erkennbar, "halo cells" scheinen vorzukommen (Abbildung Nr. 11 + 12).

2.3. Veränderungen des zweiten Abschnittes des Ductus epididymidis (Caputbereich)

In diesem Abschnitt II sind die Bindegewebssepten nur mäßig verbreitert, benachbarte Abschnitte des Gangsystems berühren sich stellenweise mit ihren Wandungen.

Die Lumina des Gangsystems sind zumeist leer. In einzelnen Lumina findet sich eine hyalinartige, homogene Masse, die an die Verhältnisse der hodennahen Ductuli efferentes des intakten Tieres erinnern. In einem der beiden 7 d-kryptorchen Tiere fanden sich - mit zunehmendem Abstand vom Hoden dichter liegend - im Lumen degenerierende Zellen des Keimepithels, wie wir sie bereits beschrieben haben.

Die Zellhöhe ist vergleichsweise niedriger als im Abschnitt I, die Kerne stehen basal, regelmäßig, sind etwas chromatindichter und zeigen vereinzelt intranucleäre Vacuolen. Durch die Schrumpfung des Epithelbandes liegen die Zellkerne dichter aneinandergepackt. Das Cytoplasma des Epithels ist gleichförmig wabig aufgelockert und zeigt mancherorts an seinem apicalen Rand kleine Vacuolen.

Seltener als in Abschnitt I, treten Zellkerne von Hauptzellen mit einer großen perinucleären Vacuole auf. Basalzellen und "halo cells" sind erkennbar (Abbildung Nr. 13 + 14).

2.4. Veränderungen des dritten Abschnittes des Ductus epididymidis (Caputbereich)

Das interstitielle Bindegewebe ist an einzelnen Stellen - besonders in den Zwickeln zwischen den Abschnitten des Gangsystems - ödematös aufgelockert, zeigt Lockerungen und Risse.

Die Lumina dieses Abschnittes sind unterschiedlich dicht mit Spermidientrümmern, Kernkonglomeraten und runden Gebilden aus einer homogenen Masse angefüllt.

Das Cytoplasma des niedrigen Epithels ist blasig-wolkig aufgelockert, die Zellkerne sind unregelmäßig gestaltet, chromatindicht. Die degenerativen Cytoplasmaerscheinungen sind besonders perinucleär angeordnet. Die apicale Begrenzung wirkt verwaschen, die Stereocilien stellen sich nur unscharf dar (Abbildung Nr. 15).

2.5. Veränderungen des vierten Abschnitts des Ductus epididymidis (Übergang Caput-Corpus-Bereich)

Im Übersichtsbild bietet dieser Abschnitt ein noch inhomogeneres Bild als der vorhergegangene. Die Bindegewebssepten zwischen den Lumina sind weiter und damit auch die Risse im interstitiellen Bindegewebe größer.

Das Lumen ist unregelmäßig mit Trümmern des Keimepithels angefüllt. In einzelnen Lumina ist dabei der Inhalt so dicht verbacken, daß nicht einmal mehr Lichtungen zwischen den einzelnen Bestandteilen sind, andere Lumina sind vollkommen leer.

Das Epithel wirkt einerseits durch die unregelmäßige Reihe der Zellkerne mit den dazwischen auftretenden Klarzellen und andererseits durch die stark vergrößerten perinucleären Bläschen sehr unruhig. Durch die perinucleären Bläschen wird die Kernmembran der Hauptzellen unregelmäßig eingebuchtet, das Cytoplasma wirkt ausgesprochen aufgelockert.

Das Cytoplasma der Klarzellen ist fettröpfchenartig zerfallen und bekommt dadurch ein scholliges Aussehen. Diese Vacuolen scheinen hier größer als bei den Klarzellen der Normaltiere zu sein. Neben den Haupt- und Klarzellen sind einzelne Basalzellen und "halo cells" identifizierbar (Abbildung Nr. 16).

2.6. Veränderungen des fünften Abschnittes des Ductus epididymidis (Übergang Corpus-Cauda-Bereich)

Auch hier ist das interstitielle Bindegewebe verbreitert, ödematös aufgelockert, das Gangsystem wirkt mäßig geschrumpft. Im Lumen finden sich Trümmer des Keimepithels, Spermatozoenbruchstücke und ausgereifte Samenzellen. Die Zellkerne des den Gang in diesem Abschnitt auskleidenden Epithels stehen dicht nebeneinander und sind unregelmäßig mehrreihig angeordnet. An einzelnen Stellen ist das epitheliale Band wellenförmig aufgetürmt. Die apicale Begrenzung des Epithels ist relativ scharf und zeigt büschelförmige Stereocilien. Das Cytoplasma der Hauptzellen ist wabig-wolkig aufgelockert, es finden sich verschieden große, immer wieder perinucleär angeordnete Vacuolen. Die Zellkerne sind unregelmäßig geformt, chromatindicht.

Einzelne Klarzellen zeigen eine grobe schollig-fettröpfchenartige Vacuolisierung, Basalzellen und "halo cells" sind erkennbar (Abbildung Nr. 17 + 18).

2.7. Veränderungen des sechsten Abschnittes des Ductus epididymidis (Caudabereich)

Das Interstitium zeigt Anzeichen von Schrumpfung, der Lumeninhalt ist dem des Abschnittes V sehr ähnlich. Das Epithelband wirkt durch die dicht übereinandergelagerten Zellkerne unregelmäßig mehrreihig, durch die im Cytoplasma ablaufenden degenerativen Vorgänge unruhig und zerrissen. Das Cytoplasma des Epithels ist von Vesikeln wabig aufgelockert. Zahlreiche Zellkerne sind von perinucleären Blasen umgeben. Die gleichmäßig körnige Granulation der Zellkerne des gesunden Tieres ist nicht mehr in dieser differenzierten Weise zu finden. Die Chromatinkörner scheinen zu Klumpen innerhalb des Cytoplasmas zusammengeschmolzen zu sein (Abbildung Nr. 19).

2.8. Veränderungen des siebten Abschnittes des Ductus epididymidis (Übergang Cauda-Ductus deferens)

Während bei dem einen 7 d-kryptorchen Tier das Lumen dicht mit Spermientrümmern und vereinzelt Kernkonglomeraten gefüllt ist, sind bei dem anderen Tier manche Lumina dieses Abschnittes leer (Abbildung Nr. 20).

Das Cytoplasma des Epithels ist in starkem Maße blasig degeneriert, die Zellkerne sind chromatindicht, unregelmäßig gestaltet und liegen vereinzelt innerhalb einer großen Vacuole.

Die für diesen Abschnitt typischen Auffaltungen des Epithels haben an Größe zugenommen und reichen weit ins Lumen hinein.

2.9. Veränderungen des nebenhodennahen Abschnittes des Ductus deferens

Zwischen dem mächtigen Muskelschlauch des Ductus deferens und dem den Gang auskleidenden Epithel finden sich große rißartige Auflockerungen des Bindegewebes.

Im Epithel des Ductus deferens finden sich im basalen Anteil der Zellen große, deutlich ausgeprägte Vacuolen, die die Zellkerne lumenwärts abdrängen. Die Kerne sind chromatindichter und unregelmäßig gestaltet. Die apicale Cytoplasmabegrenzung ist scharf und trägt lange, deutlich ausgeprägte Stereocilien. Das Lumen des Ductus deferens ist fast überall leer.

3. Cytologische und histologische Veränderungen am Epithel des hodennahen, ableitenden Gangsystems nach 90 Tagen Kryptorchismus.

3.1. Veränderungen der Ductuli efferentes

Wie bereits bei den 7 d-kryptorchen Tieren gelang es uns auch hier nicht mehr zwischen Ductuli efferentes 1 und Ductuli efferentes 2 zu unterscheiden. Die Lumina sind bis auf vernetzten Lumeninhalt leer. Obzwar das Cytoplasma blasig aufgelockert erscheint, macht es einen stabileren Eindruck als das der 7 d-Tiere. Die Abgrenzung zum Lumen hin ist deutlicher. Die Zellkerne sind oftmals in Haufen zusammengedrängt und bilden eine unregelmäßige Zweireihigkeit. Sie sind oval, nur einzelne Kerne liegen in einer größeren Vacuole und zeigen Degenerationserscheinungen (Abbildung Nr. 21, 22 + 23).

3.2. Veränderungen des Abschnittes I und des Abschnittes II des Ductus epididymidis (Caputbereich)

Es war uns nicht mehr möglich diese beiden Abschnitte sicher voneinander abzugrenzen, da gerade hier sowohl die für Abschnitt I typischen supranucleären, hellen Cytonasmastrukturen als auch die, den Abschnitt II kennzeichnenden apicalen Bläschen, fehlten. Deswegen haben wir beide Abschnitte zusammengefaßt. Durch orientierende Zählungen ließen sich auch keine unterschiedlichen Proliferationsraten innerhalb dieses zusammengefaßten Bereiches feststellen.

Im Vergleich zu den 7 d-kryptorchen Tieren bietet das Interstitium ein einheitlicheres Bild. Es ist nicht mehr so zerrissen, das Bindegewebe ist locker angeordnet. Die Lumina sind durchgehend leer. Das Cytoplasma des Epithels ist blasig, vacuoll aufgelockert, macht aber einen kompakteren Eindruck als bei den 7 d-Tieren. Die großen, basalständigen Degenerationsvacuolen finden sich nicht mehr und ebenso fehlen die im Caryoplasma bei den 7 d-kryptorchen Tieren aufgetretenen kleineren Vacuolen. Die Zellkerne sind regelmäßiger rund bis oval, das Chromatin ist mäßig dicht, feingranuliert. Stereocilien sind nach wie vor gut erkennbar (Abbildung Nr. 24 + 25).

Basalzellen und "halo cells" kommen vor.

3.3. Veränderungen des dritten Abschnittes des Ductus epididymidis (Caputbereich)

Die Abschnitte des Gangsystems wirken stärker abgerundet, mäßig geschrumpft und liegen durch mäßig breite, locker angeordnete Bindegewebszwickel voneinander getrennt.

Das Epithel macht- verglichen mit den 7 d-Tieren - bei weitem nicht mehr diesen zerstörten Eindruck. Teilweise erkennt man sogar noch die, für das gesunde Tier typische supranucleäre Aufhellungszone. Seltener sind hier auch die kleineren Vacuolen um die Kerne zu finden. Dadurch haben die Zellkerne wieder mehr an gleichförmig längsovaler Ausprägung gewonnen, das Chromatin wirkt heller, feingranuliert.

Basalzellen und "halo cells" sind erkennbar (Abbildung Nr.26).

3.4. Veränderungen des vierten Abschnittes des Ductus epididymidis (Caput-Corpus-Bereich)

Es bereitet Schwierigkeiten, diesen vierten Abschnitt von dem folgenden Abschnitt V zu unterscheiden, denn durch die Schrumpfung der Lumina ist ein Epithel entstanden, daß in der mikroskopischen Übersicht weitgehend gleicht. Die Unterscheidung zwischen beiden Abschnitten erfolgte durch die Lage innerhalb des Nebenhodens (Abschnitt IV, Übergang Caput-Corpus; Abschnitt V, Übergang Corpus-Cauda).

Im Epithelband stehen die Kerne unterschiedlich dicht, teilweise übereinandergetürmt, so daß das Epithel insgesamt immer wieder Aufwerfungen zeigt und sehr unregelmäßig, mehrreihig wirkt. Das Cytoplasma der Hauptzellen ist vacuolig aufgelockert, zeigt kleine Bläschen. Dazwischen bilden sich größere Vacuolen um einzelne Kerne der Hauptzellen. Die Vacuolen erreichen aber nicht die Größe wie wir sie bei den 7 d-Tieren beobachteten. Die Zellkerne wirken gleichmäßiger rund bis oval und liegen dicht übereinander.

"halo cells" und Basalzellen scheinen vorzukommen, Klarzellen sind abgrenzbar. Die Lumina des Gangsystems sind bis auf vereinzelte Sekretfäden leer; in den distalen Bereichen zeigen sich einige tröpfchenförmig angeordnete, homogene Gebilde (Abbildung Nr. 27 + 28).

3.5. Veränderung des fünften Abschnittes des Ductus epididymidis (Corpus-Cauda-Bereich)

In der Übersicht gleicht das Epithel dem vorausgegangenen Abschnitt. Durch die größenmäßige Zunahme des infranucleären Cytoplasmaanteiles hat sich der Aufhellungsbereich unter der Kernschicht der Hauptzellen verbreitert. Das Phänomen der "binucleation" ist deutlich ausgeprägt.

Ebenso wie im vorhergehenden Abschnitt IV ist das Cytoplasma - im Vergleich zu den 7 d-Tieren - wesentlich einheitlicher und zeigt nur kleine verwaschene Auflockerungen. Dadurch grenzt es sich vom Lumen genauer ab und trägt einen teilweise gut ausgeprägten Stereocilienrasen. Die Zellkerne sind relativ regelmäßig rund, zerfallende Kerne treten nur vereinzelt auf. Während Basalzellen und "halo cells" immer wieder abgrenzbar sind, treten Klarzellen seltener auf (Abbildung Nr.29).

3.6. Veränderungen des sechsten Abschnittes des Ductus epididymidis (Caudabereich)

Die Schrumpfanzeichen des interstitiellen Bindegewebes haben sich verstärkt, zwischen den Lumina klaffen Risse.

Im Epithelband liegen die Zellen sehr dicht, die Zellkerne sind übereinandergestürzt und teilweise nicht sicher voneinander abgrenzbar. Insgesamt wirkt das Cytoplasma der Hauptzellen kompakter, als bei den 7 d-kryptorchen Tieren. Die Zellkerne sind rund bis oval, das Caryoplasma ist feingranuliert, die groben Chromatinverdichtungen des intakten Tieres fehlen. Basalzellen sind abgrenzbar, "halo cells" scheinen vorzukommen.

Auffällig ist, daß sich zahlreiche voll entwickelte, im HE-Schnitt abgrenzbare Klarzellen finden; sie sind wesentlich häufiger als beim intakten Tier (Abbildung Nr. 30).

3.7. Veränderungen des siebten Abschnittes des Ductus epididymidis (Übergang Cauda-Ductus deferens)

Im Vergleich mit den 7 d-kryptorchen Tieren, zeigt sich hier eine größere Ähnlichkeit des Epithels mit dem intakten Tier. Das Cytoplasma ist wolkig aufgelockert, die Zellkerne zeigen fast wie beim intakten Tier Chromatingranula. Die Kerne selbst liegen allerdings unruhiger und dichter beieinander.

Neben den Hauptzellen finden sich Klarzellen und "halo cells", Basalzellen sind nicht sicher identifizierbar. Im Lumen liegt eine verwaschene, netzig-fädig zerrissene, relativ homogene Masse, in der immer wieder kugelige Verdichtungen auffallen (Abbildung Nr. 31 + 32).

3.8. Veränderungen des nebenhodennahen Abschnittes
des Ductus deferens nach 90 Tagen Kryptorchismus.

Auch hier sind die Degenerationerscheinungen wesentlich geringer, als bei den 7 α-Tieren. Die Muskulatur ist mit der Basalmembran des Samenleiterepithels wieder weitgehend verbunden.

Das Epithelband ist relativ regelmäßig, an einzelnen Stellen faltig aufgeworfen. Das Cytoplasma der Hauptzellen ist wolkig strukturiert, immer wieder finden sich kleinere Vacuolen im basalen und perinucleären Zellanteil. Die Zellkerne sind oval, relativ regelmäßig und weisen grobe, verwaschene Chromatinverdichtungen auf. Die Stereocilien sind deutlich ausgeprägt, auffallend lang und bilden einen rasenartigen Besatz.

Das Lumen des Ductus deferens ist bis auf spärliche, netzig zerrissene homogene Massen leer (Abbildung Nr. 33 + 34).

V. Ergebnisse der autoradiographischen Untersuchungen am
Epithel des hodennahen ableitenden Gangsystems.

1. Untersuchung über die Markierbarkeit der einzelnen
Zellformen (qualitative Untersuchung).

Bei folgenden Zellen des Epithels, welches das hodennahe
ableitende Gangsystem auskleidet, fanden wir im Autoradio-
gramm markierte Zellkerne: Hauptzellen,
Basalzellen.

Bei den im HE-Schnitt identifizierbaren Klarzellen und bei
den "halo cells" konnten wir keine Markierung der Zellkerne
nachweisen.

Die Aussage, daß mit Hilfe von ^3H -Thymidin Hauptzellen und
Basalzellen markierbar waren, gilt sowohl für den 7-tägigen,
kurzdauernden, experimentellen Kryptorchismus, als auch für
den langdauernden, 90-tägigen experimentellen Kryptorchismus.
In beiden Versuchsgruppen findet also in Hauptzellen und in
Basalzellen eine nucleäre DNS-Synthese statt.

2. Quantitative Untersuchungen zur Proliferation der Hauptzellen im Epithel des hodennahen, ableitenden Gangsystems.

Es wurde der Prozentsatz markierter Hauptzellen (^3H -Index) im Epithel des hodennahen, ableitenden Gangsystems bei kurz- und langdauerndem experimentellem Kryptorchismus geprüft. Dabei wurde der ^3H -Index in den Ductuli efferentes, in 7 Abschnitten des Ductus epididymidis (Einteilung der Abschnitte nach REID und CLELAND, 1957 und nach SCHMID und TETTEH, 1971) und im nebenhodennahen Ductus deferens bestimmt. Die einzelnen Ergebnisse sind in den Tabellen Nr. 3 und Nr. 4 und in den graphischen Darstellungen Nr. 3, 4, 5 zusammengestellt.

Zum Vergleich unserer Kurven mit der der Normaltiere haben wir von SCHMID und TETTEH (1971) die Abbildung 2 übernommen. In dieser Abbildung wird das Wachstumsverhalten der Hauptzellen der geschlechtsreifen weißen Ratte im Verlauf des Nebenhodens darstellt (Abb. 2).

Die Ergebnisse des ^3H -Indices nach 7-tägigem experimentellem Kryptorchismus differieren zwischen den untersuchten beiden Tieren sehr stark. Tier Nr. 94 zeigt eine extrem hohe Proliferationsrate in den Abschnitten II bis V und in Abschnitt VII, also eine hohe Proliferation in einem Teil des Caput, des Corpus und in einem Teil der Cauda des Nebenhodens. Diese Werte liegen durchschnittlich 20 bis 50 mal höher als beim intakten Tier.

Demgegenüber liegt die Proliferation bei dem anderen Tier nach 7-tägigem, experimentellem Kryptorchismus (Tier Nr. 95) auf einem Niveau, das noch mit dem des erwachsenen, intakten Tieres ver-

gleichbar ist. Die höchste Proliferation wird im Nebenhoden in Abschnitt I erreicht, in dem Abschnitt, in dem auch beim intakten Tier die höchste Proliferation gefunden wird. Ange deutet in Abschnitt IV, deutlich in den Abschnitten V, VI und VII, also am Übergang von Caput zu Corpus, in Corpus und in der Cauda des Nebenhodens ist der ^3H -Index - verglichen mit dem des intakten Tieres - erhöht. Diese Zunahme der Werte des ^3H -Indexes erreicht aber bei weitem nicht das Ausmaß der Zunahme, die wir bei dem anderen 7 d-kryptorchen Tier gefunden haben (siehe Tabelle Nr. 3). Die Untersuchungen am kontralateralen Hoden beider 7 d-Tiere bestätigen diese Ergebnisse.

Bei beiden Tieren findet sich ein ^3H -Index im nebenhodennahen Ductus deferens, der dem des intakten Tieres vergleichbar ist.

Bei den 90 d-kryptorchen Tieren gleichen sich die Werte der beiden untersuchten Tiere relativ stark, so daß die Aufstellung einer Mittelwertskurve gerechtfertigt erscheint. Bemerkenswert an diesem Kurvenverlauf sind folgende einzelne Punkte:

1. Die Proliferation der Hauptzellen in den Ductuli efferentes gleicht denen des intakten Tieres.
2. Die Proliferation der Hauptzellen im Epithel des Nebenhodenganges weicht in den einzelnen Abschnitten deutlich von der Proliferation im intakten Tier ab. Auffällig ist, daß die Proliferation in Abschnitten I, II, III, IV und V, also im Caput, im Corpus und am Übergang von Corpus zur Cauda etwa gleich hoch ist, während in Abschnitt VI und VII - beide Abschnitte in der Cauda - die Proliferation so niedrig wie beim intakten Tier ist. Deutliche Proliferationsunterschiede zwischen dem 1. Abschnitt (Abschnitt I) des Nebenhodenganges und den restlichen Abschnitten des Caput und Corpus epididymidis - so wie wir sie beim intakten Tier gefunden haben - bestehen nicht.

Die Proliferation im Ductus deferens ist nach langdauerndem Kryptorchismus deutlich niedriger als beim intakten Tier.

Tabelle Nr. 2:

³H-Indexe der Hauptzellen des Nebenhodengangepithels
von intakten, erwachsenen Ratten (aus SCHMID und
TETTER, 1972).

Nebenhodenabschnitt	³ H-Index (Mittelwert aus 2 Tieren)
Ductuli eff. DE 1	0,10
Ductuli eff. DE 2	0,19
Ductus epid. I	0,38
Ductus epid. II	0,17
Ductus epid. III	0,11
Ductus epid. IV	0,23
Ductus epid. V	0,08
Ductus epid. VI	0,08
Ductus epid. VII	0,05
Ductus def. DD	0,96

Tabelle Nr. 3: 7 Tage experimenteller Kryptorchismus.

³H-Indexe der Hauptzellen (bestimmt an 10 000 Hauptzellen/
Abschnitt/Tier).

Nebenhodenabschnitt	Tier Nr. 94	Tier Nr. 95
Ductuli eff. DE 1 (hodennah)		
Ductuli eff. DE 2 (hodenfern)	0,13	0,12
Ductus epid. I (Caput)	0,34	0,32
Ductus epid. II (Caput)	1,81	0,07
Ductus epid. III (Caput)	5,36	0,13
Ductus epid. IV (Caput/Corpus)	4,02	0,23
Ductus epid. V (Corpus/Cauda)	1,67	0,22
Ductus epid. VI (Cauda)	0,15	0,22
Ductus epid. VII (Cauda/DD)	1,26	0,33
Ductus def. DD (nebenhodennah)	0,89	0,52

Tabelle Nr. 4: 90 Tage experimenteller Kryptorchismus, 3H -Indexe der Hauptzellen
(bestimmt an 10 000 Hauptzellen/Abschnitt/Tier).

Nebenhodenabschnitt	Tier Nr. 93	Tier Nr. 92	3H -Index (Mittelwert)
Ductuli eff. DE 1			
Ductuli eff. DE 2	0,10	0,11	0,105
Ductus epid. I			
Ductus epid. II	0,15	0,36	0,255
Ductus epid. III	0,23	0,42	0,325
Ductus epid. IV	0,20	0,38	0,290
Ductus epid. V	0,15	0,23	0,190
Ductus epid. VI	0,06	0,07	0,065
Ductus epid. VII	0,02	0,06	0,040
Ductus def. DD	0,18	0,36	0,270

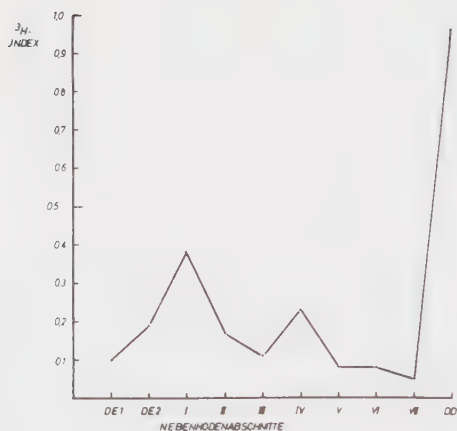


Abb. 2: ³H-Index der Hauptzellen im hodennahen, ableitenden Gangsystem bestimmt an 10 000 Hauptzellen/Abschnitt. Mittelwerte aus 2 Tieren. (Aus SCHMID und TETTEH, 1971).

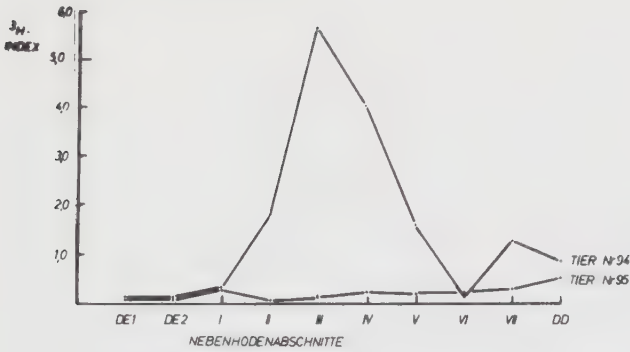


Abb. 3: 3H -Index der Hauptzellen des hodennahen, ableitenden Gangsystems nach 7 Tagen experimentellem Kryptorchismus. Bestimmt an 10 000 Hauptzellen/Abschnitt je Tier. Jede Kurve stellt die Ergebnisse eines Tieres dar (s.auch Abb. 4)

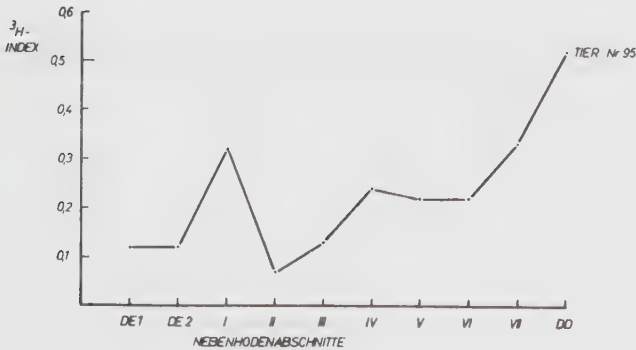


Abb. 4: 3H -Index der Hauptzellen bei Tier Nr. 95; 7-tägiger, experimenteller Kryptorchismus. Im Vergleich zu Abbildung Nr. 3 in einem vergrößerten Maßstab dargestellt.

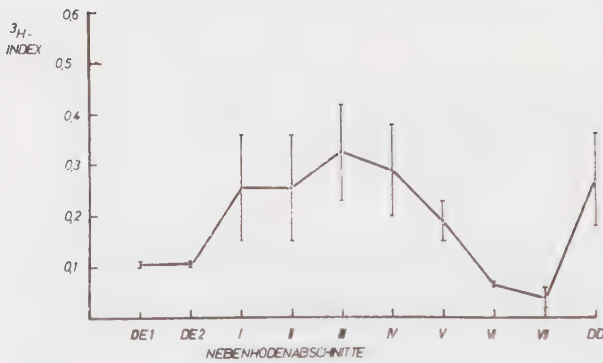


Abb. 5: 3H -Index der Hauptzellen des hodennahen, ableitenden Gangsystems nach 90 Tagen experimentellem Krytorchismus. Bestimmt an 10 000 Hauptzellen/Abschnitt je Tier. Mittelwerte aus 2 Tieren.

DISKUSSION

Der Nebenhoden, ein Organ, das zu den männlichen Adnexen zählt, dient dem Transport der im Hoden gebildeten Samenzellen. Während den in das Caput epididymidis eintretenden Spermatozoen die Fähigkeit zur Motilität und zur Befruchtung noch weitgehend fehlt, haben die der Cauda epididymidis entnommenen Samenzellen die Fähigkeit zur eigenen Fortbewegung und eine um ein Vielfaches höhere Zeugungsfähigkeit (YOUNG, 1929; HOLSTEIN, 1967). Bei ihrer Passage durch den Nebenhoden scheinen die Samenzellen demnach Reifungsvorgängen zu unterliegen. Im Dienste dieser Reifungsvorgänge und im Dienste der Transportfunktion stehen wahrscheinlich die resorptiven und sekretorischen Vorgänge, die in dem, das Gangsystem auskleidende Epithel beobachtet worden sind. Dabei deuten die in der Literatur mitgeteilten Befunde darauf hin, daß die sekretorischen Vorgänge besonders im Epithel des Caputbereiches ausgeprägt sind, während im Caudabereich die Samenzellen gespeichert und zur Ejakulation bereitgestellt werden.

Dieser schwerpunktmäßigen Gliederung des Nebenhodens scheint eine morphologische Untergliederung des Gangsystems in einzelne Abschnitte zu entsprechen. REID und CLELAND (1957) beschrieben bei der erwachsenen Ratte in den Ductuli efferentes, im Nebenhodengang und im nebenhodennahen Ductus deferens sechs verschiedene Zellformen. Die wichtigsten und bei weitem am häufigsten vorkommenden Zellen sind dabei die Hauptzellen, die sich in ihrer Morphologie im Verlaufe des hodennahen ableitenden Gangsystems wandeln. Dieses unterschiedliche Aussehen der Hauptzellen und die Änderungen in der Weite des Gangsystems sind die wichtigsten Kriterien zur Unterteilung des Nebenhodens in sieben Abschnitte (REID und CLELAND, 1957; SCHMID und TETTEH, 1971).

SCHMID und TETTER (1971) zeigten, daß dieser morphologischen Untergliederung des Nebenhodens abschnittsweise unterschiedliche Proliferationsraten der Hauptzellen entsprechen. Sie fanden dabei die höchste Proliferationsrate im Anfangsteil des Nebenhodens, die niedrigsten Proliferationsraten im Caudabereich und deuteten dieses unterschiedliche Proliferationsverhalten als Ausdruck unterschiedlicher funktioneller Leistungen des den Gang auskleidenden Epithels.

Die hier vorgelegten Experimente schließen sich an diese Untersuchungen an. Wir beabsichtigten die Proliferation der Hauptzellen im ableitenden Gangsystem des Hodens bei unterbundener zellulärer Passage zu untersuchen. Es interessierte die Frage, in welchem Ausmaß das von SCHMID und TETTER (1971) gefundene Proliferationsmuster in den Hauptzellen des Nebenhodenganges durch die zelluläre Passage geprägt ist.

Als Untersuchungsmodell wählten wir den experimentellen Kryptorchismus. Durch die Temperaturerhöhung von $33,5^{\circ}\text{C}$ auf 38°C im Bauchraum der Ratte wird das Keimepithel des Hodens der Ratte so stark geschädigt, daß keine Samenzellen mehr ausgeworfen werden. Nach den von uns in der Literatur auffindbaren Befunden scheint jedoch die Testosteronproduktion der Testes in diesem experimentellen Modell relativ unbeeinflusst zu sein. Wahrscheinlich kommt es über eine leichte Erhöhung der Testosteronproduktion in den ersten Tagen des experimentellen Kryptorchismus bei längerer Versuchsdauer zu einer leichten Depression der Testosteronproduktion.

In unserem Experiment prüften wir also die Proliferation der Hauptzellen bei Sistieren der zellulären Passage und bei fast normalem Testosteronspiegel, um so möglichst isoliert den Einfluß der zellulären Passage auf das Proliferationsmuster zu untersuchen.

In ergänzenden Untersuchungen zu dieser Fragestellung prüften wir mit Hilfe der Semidünnschnitte den Ablauf der Schädigung des Keimepithels, wie sie durch den experimentellen Kryptorchismus ausgeübt wird. Da die Angaben zur hormonellen Situation des experimentell kryptorchen Tieres in der Literatur kein völlig einheitliches Bild ergeben, versuchten wir mit Hilfe morphologischer Untersuchungen Hinweise für die Höhe des Testosteronspiegels nach verschiedener Dauer des experimentellen Kryptorchismus zu gewinnen. Wir prüften dazu die Morphologie der LEYDIGschen Zwischenzellen im Semidünnschnitt und im HE-gefärbten Paraffinschnitt und führten Kernmessungen der LEYDIGschen Zwischenzellen beim intakten Kontrolltier und nach 90 Tagen experimentellem Kryptorchismus durch. Da die Proliferation der Samenblase in ihrer Höhe vom Testosteronspiegel abhängig ist (MANN, 1964; SCHMID, ARNOLD und HORNSTEIN, 1971), untersuchten wir die Samenblasenproliferation bei verschieden langer Dauer des experimentellen Kryptorchismus.

Zusammengefaßt stellen sich die einzelnen Ergebnisse wie folgt dar:

1. Im Toluidinblau-gefärbten Semidünnschnitt vom Hoden nach 3-tägiger Dauer des experimentellen Kryptorchismus kommt es zur Ausbildung von Vacuolen in der basalen Zellreihe des Keimepithels zwischen den Spermatogonien und der zwischen den Spermatogonien und der Tubuluswandung. In gleicher Weise kommt es zur interzellulären Vacuolenbildung in der Schicht der Spermatiden.

Am 5. Tag des experimentellen Kryptorchismus haben diese Vacuolen an Größe zugenommen, das Keimepithel wirkt in einzelnen Tubulusabschnitten unterschiedlich stark aufgelöst und zerrissen. Die Schicht der Spermatiden wird in Einzelzellen und in riesigen Zellkonglomeraten in das Tubuluslumen abgestoßen.

Ein gleiches Bild bietet das Keimepithel nach 7-tägigem experimentellen Kryptorchismus, in zahlreichen Tubuli sind die Zellen des Keimepithels jetzt schon zahlenmäßig deutlich verringert, es finden sich Zell- und Kerntrümmer im Tubuluslumen, einzelne Tubuli sind von einer inhomogenen, amorphen Masse ausgefüllt.

Bei den 10 d-Tieren ist der Prozess der Abstoßung schon weitgehend abgeschlossen, bei den 90 d-Tieren wirken die Tubuli ausgesprochen leer. Bei diesen Tieren besteht das Tubulusepithel in einzelnen Abschnitten fast nur noch aus Sertolizellen, andere Tubuli enthalten noch zusätzlich eine schütterere periphere Spermatogonienreihe und in einzelnen Tubuli findet sich eine Spermiogenese bis zu Spermatozyten 1. Ordnung. Weitere Entwicklungsstufen des Keimepithels fehlen.

2. In den HE-gefärbten histologischen Präparaten zeigen die LEYDIGschen Zwischenzellen des intakten Tieres einen blasigen, prallen, runden bis ovalen Zellkern, der deutliche Chromatinverdichtungen aufweist, die besonders der Kernmembran angelagert erscheinen.

Am 3., 5. und 7. Tag des experimentellen Kryptorchismus sind die Kerne der LEYDIGschen Zwischenzellen im Toluidinblau-gefärbten Dünnschnitt in ihrer Morphologie verändert; die Kernmembran ist eingefaltet, die Kerne wirken "schrumpelig" und die Chromatinverdichtungen verwaschener.

Nach 90 Tagen Kryptorchismus sind die Kerne der LEYDIGschen Zwischenzellen wieder blasig, prall, das Chromatin zeichnet sich wieder schärfer, dichter ab.

Die Flächenbestimmung durch Messung des Längs- und Querdurchmessers ergab dabei folgende Werte:

intaktes Tier: Fläche der LEYDIGschen Zwischenzellen $1,924 \mu^2$,
Standardabweichung $\pm 0,638 \mu^2$;

90 d-Kryptorchismus: Fläche der LEYDIGschen Zwischenzellen $2,178 \mu^2$
Standardabweichung $\pm 0,442 \mu^2$.

Die Messungen der Kernflächen führten also zu weitgehend identischen Werten. Diese Befunde stimmen mit den morphologischen Beschreibungen dieser Zellen unter vergleichbaren experimentellen Bedingungen von MURAKAMI (1970) überein.

3. Die Samenblasenproliferation wurde beim experimentellen Kryptorchismus nach 7, 14 und 90 Tagen Dauer überprüft und mit den Werten von SCHMID und ARNOLD (1971) verglichen. Dabei erhielten die Versuchstiere eine Stunde vor der Tötung am Vormittag $500 \mu\text{Ci } ^3\text{H-Thymidin}$ intraperitoneal appliziert. In Autoradiogrammen von Schnitten durch den proximalen Anteil der Samenblase wurde der Prozentsatz markierter, DNS-synthetisierender Zellkerne des Samenblasenepithels bestimmt.

Nach 7-tägigem Kryptorchismus war der ^3H -Index der Samenblase deutlich unter den Kontrollwert abgesunken (0,25), nach 14 Tagen auf einen Wert angestiegen (0,49), der höher als der Kontrollwert lag, und nach 90 Tagen auf einen Wert von 0,34 eingependelt. Dieser Wert des ^3H -Indexes bei 90-tägigem, experimentellem Kryptorchismus liegt etwa 1/5 niedriger als der Wert, der bei den Normaltieren (0,43) bestimmt wurde.

4. Da in der Literatur unseres Wissens bisher nicht über histologische und cytologische Untersuchungen am Nebenhoden des erwachsenen, kryptorchen Ratte berichtet wird (am Nebenhoden des kryptorchen Kaninchens führte HOLSTEIN (1964) entsprechende Untersuchungen durch), haben wir die Histologie und Cytologie des hoden nahen ableitenden Gangsystems nach kurz- und langdauerndem Kryptorchismus überprüft und die Ergebnisse abschnittsweise, detailliert beschrieben. Zusammengefaßt ergeben sich folgende Besonderheiten:

Nach kurz- und nach langdauerndem Kryptorchismus gleichen sich die hoden nahen und die hoden ferneren Abschnitte der Ductuli efferentes, so daß eine Unterteilung aufgrund der Morphologie nicht mehr möglich wird.

Im Bereich der Ductuli efferentes und im gesamten Nebenhoden macht das Gangsystem Schrumpfungen durch, die dazu führen, daß die interstitiellen Bindegewebssepten stark verbreitert und ödematös aufgelockert sind und bei kurzdauerndem Kryptorchismus zerrissen wirken. Die Durchmesser des Gangsystems sind - verglichen mit dem intakten Tier - deutlich kleiner, eine Beobachtung, die für alle Abschnitte und alle hier untersuchten Tiergruppen gilt. Bei den 90 d-kryptorchen Tieren sind diese Schrumpfungsvorgänge jedoch deutlicher ausgeprägt als bei den 7 d-kryptorchen Tieren.

Entsprechend diesen schon makroskopisch beobachteten Schrumpfungsvorgängen liegen die Zellen des den Gang auskleidenden Epithels auffallend dicht, teilweise neben- und teilweise übereinander, so daß sich die Zellkerne häufig überlagern. Auffallend sind die unterschiedlich großen Vacuolen im Epithelverband, die sich zu einem Teil aus perinucleären Vacuolen entwickeln. Immer wieder finden sich in der Mitte großer, nahe der Basalmembran des Epithelverbandes gelegener Vacuolen degenerierende Zellkerne. Durch diese vacuoligen Strukturen wirkt der Epithelverband aufgelockert und zerrissen, eine Feststellung, die besonders stark für die Tiere nach kurzdauerndem Kryptorchismus gilt. Die Epithelzerreißen und die Vacuolenbildungen sind bei 90 Tagen Kryptorchismus nur noch diskret und vereinzelt anzutreffen, die Schrumpfungsvorgänge haben jedoch zu einem ausgesprochen dichten epithelialen Zellverband geführt.

Die Hauptzellen zeigen beim kurzdauernden, experimentellen Kryptorchismus die für das Epithel des intakten Tieres typischen Zellmerkmale nur noch verwaschen und undeutlich; so ist z. B. die supranucleäre Aufhellungszone, der Golgiapparat, der in seiner Ausprägung für Abschnitt I charakteristisch ist, nur noch rudimentär vorhanden. Die Zellkerne sind nicht mehr rund bis oval, sondern unregelmäßig; sie haben ihre blasige Struktur verloren, das Chromatin wirkt dunkel, verwaschen. Zahlreiche Hauptzellen - besonders ausgeprägt beim kurzdauernden Kryptorchismus - scheinen in Degeneration begriffen; der Zelleib ist in vacuoliger Auflockerung begriffen, der Zellkern erscheint pyknotisch geschrumpft, chromatindicht, teilweise in Zerfall begriffen. Bei den 90 d-Tieren sind diese Degenerationerscheinungen weniger häufig. Verglichen mit dem intakten Tier sind die für die einzelnen Abschnitte charakteristischen Merkmale nur schwach ausgeprägt oder fehlen ganz (z. B. die supranucleäre Aufhellung Abschnitt I oder die apicalen Bläschen

im Epithel des Abschnittes II). Die Zellkerne sind wieder rund bis oval, erscheinen aber kleiner, nicht mehr bläschenförmig, das Chromatin wirkt dunkler, verwaschen.

Neben den Hauptzellen gelingt es bei sorgfältigen Mikroskopieren "halo cells", Basalzellen und entwickelte Klarzellen zu identifizieren. Dies gilt für den kurz- und langdauernden Kryptorchismus. Besonders aufgefallen ist, daß sich im Caudabereich beim 90-tägigen Kryptorchismus ungewöhnlich viele, gut entwickelte Klarzellen gefunden haben.

Bei den 7 d-Tieren war in den ersten Abschnitten des Caput das Lumen des Gangsystems leer, nach distalwärts fanden sich zunehmend dichter liegende Zellkonglomerate und degenerierende Einzelzellen des Keimepithels, Spermatozoen - Bruchstücke und nur vereinzelt relativ intakte Samenzellen. Erst im Caudabereich lagen die Spermatozoen wieder dichter, wirkten jedoch nach wie vor degeneriert, wie in Auflösung begriffen und waren immer wieder von unreifen Zellen des Keimepithels durchsetzt. Bei den 90 d-Tieren war das Lumen bis auf eine inhomogene, tröpfchenartige Masse leer; eine zelluläre Passage fand nicht mehr statt.

5. Die Untersuchung der Proliferation der Hauptzellen nach kurz- und langdauerndem Kryptorchismus erfolgte ebenfalls mit Hilfe ^3H -Thymidin-markierter Autoradiogramme. Bei 7-tägiger Dauer des Kryptorchismus zeigte das eine Tier Proliferationsraten, die noch weitgehend denen des intakten Tieres glichen. Das andere Tier wies in Abschnitt II, III, IV, V und VII ungewöhnlich hohe Werte des ^3H -Indexes auf, die die Werte des Normaltieres um das 10- bis 50-fache übertrafen. Diese Beobachtungen konnten wir durch orientierende Untersuchungen an den kontralateralen Nebenhoden beider Tiere ebenfalls bestätigen. Eine isolierte Schädigung eines Nebenhodens bei

der operativen Verlagerung der Testes in den Bauchraum kann dieses unterschiedliche Proliferationsverhalten der Hauptzellen der beiden Tiere nicht erklären. Die große Diskrepanz der erhaltenen Werte beider Tiere veranlaßte uns, von der Aufstellung einer Mittelwertskurve Abstand zu nehmen, deren Aussage nur dann verwertbar erscheint, wenn die biologische Streuung um den Mittelwert nicht zu breit ist.

Bei den 90 d-kryptorchen Tieren fiel auf, daß die Werte der beiden Tiere sich relativ glichen, so daß eine Mittelwertskurve aufgestellt wurde. Sie zeigt in den Abschnitten des Caput, im Corpus und im Übergangsbereich vom Corpus zum Cauda des Nebenhodens relativ gleich hohe Werte; nur die letzten beiden Caudaabschnitte wiesen eine deutlich niedrigere Proliferationsrate auf. Der beim intakten Tier beschriebene Proliferationsunterschied zwischen dem ersten Abschnitt des Nebenhodengangs und dem übrigen Teil des Nebenhodens ist nach langdauerndem Kryptorchismus also nicht mehr nachweisbar. Auffällig ist weiterhin, daß der ^3H -Index im Epithel des nebenhodennahen Ductus deferens deutlich niedriger liegt als bei der intakten, erwachsenen Ratte.

Die von uns erhobenen Befunde beim experimentellen Kryptorchismus lassen sich folgendermaßen diskutieren:

Die Abstoßung des Keimepithels erfolgt in den ersten Tagen des experimentellen Kryptorchismus, so daß die Ausschleusung zellulären Materials aus dem Keimepithel um den 7. Tag bereits eingestellt wird. Danach finden sich im Tubulusepithel nur noch vorwiegend Sertolizellen, spärlich randständige Spermatogonien und vereinzelt Spermatocyten 1. Ordnung. Es kommt also neben der Abstoßung des Keimepithels zu einem Spermiogenesestop bei den Spermatocyten 1. Ordnung, ein Befund, wie er bereits von STIEVE 1924 mitgeteilt wurde.

Parallel dazu finden sich in diesem Zeitraum Zeichen, die auf eine Schädigung der LEYDIGschen Zwischenzellen hinweisen, die sich aber bei langdauerndem, experimentellem Kryptorchismus wieder verlieren.

Die Samenblasenproliferation hat zu diesem Zeitpunkt um etwa 20 % abgenommen.

Die Pathogenese der testiculären Schädigung durch den experimentellen Kryptorchismus ist nicht vollständig geklärt. Das Keimepithel scheint besonders temperaturempfindlich zu sein, wobei der Weg des Wirksamwerdens dieser Temperaturschädigung nicht klar ist. Durch eine Temperaturerhöhung der Testes von $33,5^{\circ}\text{C}$ auf 38°C , wie wir sie für unser Experiment annehmen können, kommt es zu einer Tonisierung der Hodenkapsel und damit zu einer permanenten intratesticulären Drucksteigerung (DAVIS, 1970). Dieser Druck könnte das Keimepithel schädigen. Eine Temperaturerhöhung von $33,5^{\circ}\text{C}$ auf 38°C führt aber auch zu einer massiven Steigerung der Proteinsynthese im Keimepithel und in besonderem Maße in den Spermatisden. Diese Proteinsynthese geht mit einem exzessiven Verbrauch an Glucose einher, so daß dieser enorme Substratverbrauch zu einem "Ausbrennen" innerhalb des Keimepithels und besonders innerhalb der Spermatisden und damit zu einer morphologischen Schädigung führt (DAVIS, 1970).

Andererseits muß die hormonelle (Testosteron!) Situation unserer Versuchstiere berücksichtigt werden. Der operative Eingriff wurde unter einer kombinierten Äther-Barbiturat-Narkose durchgeführt. Der Äther könnte dabei die hypophysäre Gonadotropinsekretion in den ersten 7 Tagen negativ beeinflußt haben, so daß über die verminderte Stimulierung der LEYDIGschen Zwischenzellen eine stark verminderte Testosteronsekretion resultiert (SCHMID und RATHGEBER, 1972).

Dies bedeutet, daß in den ersten Tagen des experimentellen Kryptorchismus ein niedriger Testosteronspiegel vorgelegen hat, und daß dieser Testosteronmangel den Ablauf der Schädigung des Keimepithels mit beeinflußt haben könnte. Die Morphologie der LEYDIGSchen Zwischenzellen in den ersten Tagen nach experimentellem Kryptorchismus und der niedrige ^3H -Index der Samenblasenproliferation könnten Ausdruck dieser verminderten Testosteronproduktion sein.

Beim 90 d-Kryptorchismus scheint die Testosteronproduktion leicht unter dem der Normaltiere zu liegen; die Samenblasenproliferation ist um etwa 20 % abgesunken. Diese Befunde stimmen in etwa mit den Ergebnissen von GUNN (1961), EIK-NES (1968), HÄRKÖNEN und KORMANO (1971) überein, die ebenfalls Hinweise für eine leichte Abnahme der Testosteronproduktion nach experimentellem Kryptorchismus gefunden haben.

Für die Beurteilung des Epithels im hodennahen, ableitenden Gangsystem muß also festgestellt werden, daß die zelluläre Ausschleusung aus den Testes beim experimentellem Kryptorchismus um den 7.Tag eingestellt wird, daß danach nur das Zellmaterial weitertransportiert wird, was sich zu dieser Zeit im Lumen befindet, und daß bei 90 Tage dauerndem Kryptorchismus sicher keine zelluläre Passage mehr stattfindet. Während sich am 7. postoperativen Tag des Experimentes die Tiere noch in einer hormonellen Umstellungssituation befinden, die zu einem Absinken des Testosteronspiegels um etwa 50 % führt, scheinen beim 90 Tage dauernden Kryptorchismus relativ stabile Verhältnisse vorzuliegen und die Höhe des Testosteronspiegels scheint etwas niedriger als beim Normaltier zu liegen. Diese Überlegungen erscheinen bedeutungsvoll, da HOLSTEIN (1964) gezeigt hat, daß sich das Epithel des Nebenhodenganges nach operativer Kastration beim Kaninchen deutlich verändert hat, daß also die Morphologie des Nebenhodenepithels

hormonabhängig sein könnte. In gleiche Richtung deuten Untersuchungen von SCHMID und FRANZEN (1972) bei der operativ und bei der hormonell kastrierten Ratte. Sowohl durch die Operation als auch durch die Gabe von Antiandrogenen konnte das Proliferationsverhalten des Epithels im Nebenhoden beeinflusst werden; das Proliferationsmuster nachoperativer und hormoneller Kastration unterschied sich deutlich dadurch, daß bei der operativen Kastration die Proliferation im ganzen Nebenhoden in gleichem Maße erniedrigt und eingeebnet wurde, während nach der hormonellen Kastration der Proliferationsunterschied zwischen Caput und Cauda erhalten blieb.

Die Schrumpfungsvorgänge im hodennahen ableitenden Gangsystem nach experimentellem Kryptorchismus, die sich in einer Verkleinerung des Durchmessers des Gangsystems äußern, zeigen, daß zur Aufrechterhaltung der Morphologie die ungestörten Passagevorgänge erforderlich sind. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß als wichtiges Moment für die Ausschleusung der Samenzellen aus dem Hoden in den Nebenhoden ein Flüssigkeitsstrom vom Testis in den Ductus epididymidis angenommen wird (Lit. bei SETCHELL, 1970).

Die Testes nach experimentellem Kryptorchismus sind verkleinert, matschig weich. Es könnte also durchaus sein, daß beim kryptorchen Tier nicht nur die zelluläre Passage sistiert, sondern daß auch der Sekretfluß vom Hoden zum Nebenhoden beeinflusst wird. Das Auftreten von interzellulären Vesikeln in der äußeren Schicht des Keimepithels unmittelbar an der Tubuluswandung in den ersten Tagen des experimentellen Kryptorchismus könnte auf die damit zusammenhängende Störung der Funktion der Tubuluswandung hinweisen. Ein verminderter Flüssigkeitsdurchstrom durch den Nebenhoden würde die von uns beobachteten Schrumpfungsvorgänge und die damit verbundenen Zerreißungen im Nebenhodenepithel erklären. Die von uns beobachteten Schädigungen des den Nebenhodengang auskleidenden Epithels könnten aber auch darin eine Erklärung finden, daß durch die höhere Temperatur, die im Bauchraum

auf den Nebenhoden ausgeübt wird, eine Verstärkung der spontanen Kontraktionen des Ductus epididymidis hervorgerufen wird. Bei den 90 d-Tieren sind die Schrumpfungsvorgänge bereits seit längerem abgeschlossen, das Kontraktionsmuster des Ductus epididymidis dürfte sich diesen veränderten anatomischen Verhältnissen angepaßt haben, so daß die Zeichen der Degeneration im Nebenhodenepithel nur noch vereinzelt wahrnehmbar sind. Vielleicht ist es aber auch so, daß wie beim Uterus die Lumenfüllung die spontane Kontraktion beeinflusst, daß die Veränderung der Lumenfüllung zu einer Änderung und schließlich zu einem Sistieren des Kontraktionsmusters führt.

Die Proliferation der Hauptzellen im hodennahen ableitenden Gangsystem beim experimentellen Kryptorchismus von 7 Tagen Dauer zeigt durch die starke Varianz der bei beiden Tieren erhaltenen Werte deutlich, daß zu diesem Zeitpunkt noch instabile Verhältnisse vorherrschen. Das gesamte Gangsystem macht Schrumpfungsvorgänge durch, die zelluläre Passage ist in der Hinsicht verändert; zu dieser Zeit werden Zellkonglomerate und degenerierende Zellen des Keimepithels transportiert. Die Testosteron-bedingte Stimulation ist extrem niedrig. Diese Einflüsse scheinen zu Umstellungsvorgängen zu führen, die bei den beiden von uns untersuchten Tieren nicht den gleichen zeitlichen Ablauf zeigen und sich in einem unterschiedlichen Proliferationsmuster der Hauptzellen manifestieren.

Bei den 90 d-Tieren scheint sich das Schädigungsmuster stabilisiert zu haben, die Proliferationsindices der Hauptzellen der von uns untersuchten beiden Tiere zeigten ähnliche Werte. Das Proliferationsmuster weicht jedoch deutlich von dem des erwachsenen Tieres ab; insbesondere ist auffällig, daß die Abschnitte des Nebenhodenkopfes, des -körpers und des Übergangs von Körper in Schweif weitgehend gleiche Proliferationsraten aufweisen. Der beim intakten Tier beobachtete Proliferationsunterschied zwischen Abschnitt I und den übrigen Teilen des Nebenhodens ist dadurch weitgehend eingeebnet, daß im gesamten Caput und im Corpus

ein gleichmäßig hohes Proliferationsniveau vorherrscht. Diese Proliferationserhöhung könnte dadurch erklärt werden, daß in den in ihrem Durchmesser geschrumpften Gangbereichen eine Änderung des Ablaufs der beim intakten Tier beobachteten spontanen Kontraktionen stattfindet, daß also eine höhere Zellverlustrate vorliegt, die durch eine höhere Proliferationsrate ausgeglichen wird. Denkbar ist aber auch, daß die höhere Temperatur des Bauchraumes das Stoffwechsel- und das Proliferationsverhalten der Hauptzellen steigend beeinflusst.

Das Absinken der Proliferationsrate im Epithel des nebenhodennahen Ductus deferens beim langdauernden experimentellen Kryptorchismus könnte seine Erklärung darin finden, daß durch das Fehlen der Spermatozoen im Lumen die Ejaculation anders abläuft, der Austreibungsmechanismus zu einer verminderten Zellschädigung führt. Der verminderte Zellverlust führt zu einem Absinken der Proliferationsrate.

Die Untersuchungen zeigen also, daß beim langdauernden experimentellen Kryptorchismus eine leichte Verminderung der Testosteronproduktion anzunehmen ist, und daß parallel mit einer Veränderung der Passagevorgänge durch den Nebenhoden die Proliferation der Hauptzellen im Ductus epididymidis verändert wird.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Wir untersuchten mit Hilfe der Semidünnschnittmethode die Abstoßung des Keimepithels und die Morphologie der LEYDIGschen Zwischenzellen nach experimentellem Kryptorchismus der weißen Ratte zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Degeneration des Keimepithels beginnt durch eine Vacuolenbildung zwischen den Spermatogonien und der Tubuluswandung sowie durch Vacuolenbildung in der Schicht der Spermatiden. Danach kommt es zur Abstoßung großer Zellkonglomerate aus dem Keimepithel, so daß nur noch SERTOLIZellen, wenige Spermatogonien und vereinzelt Spermatocyten 1. Ordnung persistieren und nach langdauerndem experimentellem Kryptorchismus nachweisbar sind.

Die Kerne der LEYDIGschen Zwischenzellen weisen in den ersten Tagen des experimentellen Kryptorchismus Schrumpfungsvorgänge auf, scheinen aber nach 90 Tagen experimentellem Kryptorchismus in ihrer Morphologie nicht wesentlich verändert zu sein.

Mit Hilfe ^3H -Thymidin-markierter Autoradiogramme untersuchten wir die Samenblasenproliferation nach experimentellem Kryptorchismus, fanden einen Abfall des ^3H -Indexes am 7. Tag, einen Anstieg am 14. Tag und ein leichtes Absinken unter den Kontrollwert am 90. Tag. Dies weist auf eine mäßige Verminderung der Testosteronproduktion beim langdauernden experimentellem Kryptorchismus hin.

Das Epithel des hodennahen ableitenden Gangsystems zeigt nach experimentellem Kryptorchismus von 7 Tagen Dauer deutliche Schrumpfungs- und Degenerationszeichen. Die im ^3H -Thymidin-markierten Autoradiogramm ermittelten Proliferationsraten der Hauptzellen dieses Bereiches

schwanken sehr stark zwischen beiden untersuchten Tieren. Wir deuten dies als Ausdruck morphologischer, funktioneller und hormoneller Umstellungsvorgänge im Nebenhoden, die zu dieser Zeit ablaufen und zu ausgesprochen instabilen Verhältnissen führen.

Beim experimentellen Kryptorchismus von 90 Tagen Dauer sind die Schrumpfungsvorgänge im hodennahen, ableitenden Gangsystem deutlich ausgeprägt, es finden sich nur noch vereinzelt degenerierende Zellen im Epithel. Das Lumen des Gangsystems ist leer, eine zelluläre Passage findet nicht mehr statt. Die Proliferation der Hautzellen im Epithel des Nebenhodenganges zeigt weitgehend gleiche Werte des ^3H -Indexes bei beiden Tieren; wir deuten dies als Ausdruck stabiler Verhältnisse sowohl in hormoneller als auch in funktioneller Hinsicht. Das Proliferationsmuster der Hautzellen weicht jedoch deutlich von dem intakter Tiere ab; im gesamten Caput, im Corpus und am Übergang von Corpus zur Cauda ist der ^3H -Index gleichmäßig hoch. Diese Proliferationssteigerung könnte Ausdruck einer veränderten Zellschädigung durch veränderte Kontraktionsabläufe im Nebenhoden sein, sie könnte jedoch auch durch die mit der Temperaturerhöhung zusammenhängende Stoffwechsel- und Proliferationssteigerung erklärbar sein. Bei Berücksichtigung der zuletzt genannten Deutung bleibt jedoch unklar, warum dieser Temperatureinfluß das Nebenhodenepithels in allen Abschnitten nicht in gleicher Weise beeinflusst, da auch nach langdauerndem experimentellen Kryptorchismus in den letzten beiden Abschnitten der Cauda eine ebenso niedrige Proliferationsrate wie beim intakten Tier gefunden wird.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- ALLEN, J.M.: The influence of hormones on cell division. II. Time-response of ear, seminal vesicle, coagulating gland, and ventral prostate of castrate male mice to a single injection of testosterone propionate.
Exp. Cell Res. 14, 142 (1958)
- BAUMGARTEN, H.G., A.F.HOLSTEIN: Nordrenerge Nervenfasern im Hoden von Mammaliern und anderen Vertebraten.
J. of Neuro-Visceral Relations, Supp. X, 563 - 572 (1971)
- BAUMGARTEN, H.G., A.F.HOLSTEIN, E.ROSENGREN: Arrangement, ultrastructure and andrenergic innervation of smooth musculature of the ductuli efferentes, ductus epididymidis and ductus deferens of man.
Z. Zellforsch. 120, 37 - 79 (1971)
- BLACKSHAW, A.W., J.J.SAMISONI: The effects of cryptorchidism in the guinea pig on the isoenzymes of testicular dehydrogenase.
Australian J.Biol.Sci., 19, 841 - 848 (1970)
- BRUCHOVSKIY, N., J.D.WILSON: The conversion of testosterone to 5 d-androstan-17 8-ol-3one by rat prostate in vivo and in vitro.
J. biol. chem. 243, 2012 (1968)
- BURKHART, E.Z.: A study of the early effects of androgenic substance in the rat by the aid of colchicine.
J. Exp. Zool. 89, 135 (1942)
- CAVAZOS, L. F., R.M.MELAMPY: Cytological effects of testosterone propionate on epithelium of rat seminal vesicles.
Endocrinol. 54, 640(1954)

- CLEGG, E.J.: Some effects of artificial cryptorchidism on the accessory reproductive organs of the rat.
J. Endocrinol. 20, 210 (1960)
- CLEGG, E.J.: Further studies on artificial cryptorchidism: Quantitative changes in the interstitial cells of the rat testis.
J. Endocrinol. 21, 433 (1961)
- CLERMONT, Y.: Incorporation of thymidine-³H in epithelial cells of the ductus epididymidis in albino rat.
Anat. Rec. 139, 217 (1961)
- DAVIS, J.R., F.FIRLIT: Radioautographic studies of proteinsynthesis in cells of the seminiferous epithelium.
The Human Testis.
Adv.exp.med.biol. 10, ed. by E.Rosenberg, C.A.Paulsen, Plenum Press N.Y. 1970
- DAWSON, R.M.C., J.W.ROLANDS: Glycerylphosphorylcholine in the male reproductive organs of rats and guinea-pigs.
J. Exp. Physiol. 44, 26 - 34 (1959)
- EIK-NES, K.B.: Factors influencing the secretion of testosterone in the anesthetized dog.
Folia Endocrinol.Japan, 40, 1483 (1965)
Zit. nach N.L.VANDEMARK, M.J.FREE:
Temperature Effects.
In: The Testis, herausgegeben von A.D.JOHNSON, W.R.GOMES, N.L.VANDEMARK, Vol. III, 233 - 312 (1970)
Academic Press, New York-London.
- EIK-NES, K.B.: Effect of temperature changes of testosterone by the canine testis in vitro.
Proc. 6th Intern.Congr.Animal Reprod.Artif. Insem., Paris, Vol. 1, 269 (1968)
Zit. nach N.L.VANDEMARK, M.J.FREE:
Temperature Effects.
In: The Testis, herausgegeben von A.D.JOHNSON, W.R.GOMES, N.L.VANDEMARK, Vol. III, 233-312 (1970)
Academic Press, New York-London.

- ENGBERG, H.: Investigations on the endocrine function of the testicle in cryptorchidism.
Proc.Roy. Soc. Med. 42, 652 (1949)
- FÄHRMANN, W., E.SCHUCHARDT: Nebenzellen im Epithel des Ductus epididymidis.
Naturwissenschaften 52, 620 - 621 (1965 b)
- FAWCETT, D.W., D.W.HAMILTON: Electron microscopical and biochemical evidence for steroid biosynthesis by the mammalian epididymis and vas deferens.
Fortschr. d.Andrologie, Morphological aspects of andrologie 1, 119 - 121 (1970)
- FREE, M.J., E.D.MASSIE, N.L.VANDEMARK: Glucose metabolism in the cryptorchid rat testis.
Biol. Reprod. 1, 354 (1969)
- FRIEDKIN, M., D.TILSON, D.ROBERTS: Studies of desoxyribonucleic acid biosynthesis in embryonic tissues with thymidine-C-14.
J. biol. chem. 220, 627 - 637 (1956)
- GOSPODAROWICZ, D., J.LEGAULT-DEMARÉ: Influence de la température d'incubation sur la synthèse in vitro de certains stéroïdes dans le testicule du rat.
Compt.Rend.Soc.Biol. 255, 3047 (1962)
- GRANT, J.H.: The passage of trypan blue through the epididymis and its uptake by this organ.
Studies on Fertility 10, 95 - 101 (1958)
- GUNN, S.A., T.C.GAULD, W.A.D.ANDERSON: Seasonal variation in endocrine response to cryptorchidism.
Acta Endocrinol. 37, 589 (1961)
- HANES, F.M., C.W.HOOKER: Hormone production in the undescended testis.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 35, 549 (1937)

- HARBERS, E.: Die Nucleinsäuren.
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1964)
- HÄRKÖNEN, M., M.KORMANO: Energy metabolism of the normal and cryptorchid rat testis.
J. Reprod. Fert. 25, 29 - 39 (1971)
- HILLER, G.: Theoretische und methodische Grundlagen der Kernmessung.
Zeitschr. mikr.-anat. Forschung 72, 317-343 (1965)
- HOLSTEIN, A.-F.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Nebenhoden des Kaninchens.
Anat. Anz. 113, (Erg.-Bd.) 53 - 61 (1964)
- HOLSTEIN, A.-F.: Untersuchungen zur Funktion des Nebenhodens.
VIII Int.Anat.Symp. Wiesbaden.
Springer-Verlag, Berlin (1967)
- HOLSTEIN, A.-F.: Muskulatur und Motilität des Nebenhodens beim Kaninchen.
Z. Zellforsch. 76, 498 - 510 (1967)
- HOLSTEIN, A.-F.: Morphologische Studien am Nebenhoden des Menschen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1969)
- HOLSTEIN, A.-F.: Die glatte Muskulatur in der Tunica albuginea und ihr Einfluß auf den Spermatozoentransport in den Nebenhoden.
62. Vers.Anat.Ges.Marburg 1967
Anat. Anz. 121, (Erg.-Bd.) 103 - 108 (1968)
- HORSTMANN, E.: Die Struktur der Stereocilien des Nebenhoden-epithels.
Dtsch. med. Wschr. 86, 2484 - 2485 (1961)

- HORSTMANN, E.: Elektronenmikroskopie des menschlichen Nebenhodens.
Z. Zellforsch. 57, 692 - 718 (1962)
- HOWARD, A., S.R. PELC: Synthesis of desoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage.
Heredity 6, Suppl. 261 - 273 (1953)
- INANO, H., B.TAMAOKI: Effect of experimental bilateral cryptorchidism on testicular enzymes related to androgen formation.
Endocrinol. 83, 1074 (1968)
- JEFFRIES, M.E.: Hormone production by experimental cryptorchid rat testes as indicated by the seminal vesicle and prostate-cytologytests.
Anat. Rec. 48, 131 (1931)
- JOHNSON, D.C., E.WITSCHI: Hormonal production by X-irradiates or cryptorchid parabiotic rats.
Anat. Rec. 139, 242 (1961)
- KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970)
- KIMELDORF, D.J.: Excretion of 17-ketosteroids by male rabbits during altered function.
Endocrinology 43, 83 (1948)
- KLEIN, H.O., K.J.LENNARTZ, W.HABICHT, M.EDER, R.GROSS: Synchronisation von Ehrlich-Ascites-Tumorzellen und ihre Bedeutung bei der Anwendung eines alkylierenden Cytostaticums.
Klin. Wschr. 48, 1001 - 1005 (1970)

- KOBURG, E., B.SCHULTZE: ³Autoradiographische Untersuchungen mit H-Thymidin über die Dauer der DNS-Synthese, der Ruhephase und der Mitose bei proliferierenden Systemen wie Epithelien des Darmes, des Oesophagus und der Cornea der Maus.
Verh.dtsch.Ges.Path. 45, 103 - 107 (1961)
- KORMANO, M.: An Angiographie Study of the Testicular Vasculature in the Postnatal Rat.
Z. Anat. Entwicklungsgeschichte 126, 138-153 (1967)
- KORMANO, M., M.KÄRKÖNEN, E.KOFFETZ: Effect of experimental cryptorchidism on histochemically demonstrable dehydrogenases of the rat testes.
Endocrinology 74, 44, (1964)
- KRETH, H.W.: Über die hellen Zellen im Ductus epididymidis der Ratte.
Z. Zellforsch. 68, 434 - 456 (1965)
- LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion.
Springer (Berlin-Heidelberg-New York) 2.Aufl.(1971)
- V.LANZ, T.: Der Nebenhoden einiger Säugetiere als Samen-speicher.
Anat.Anz. (Ergebnisse) 58, 106 - 115 (1924)
- LEDERER, J., J.-P.BATAILLE: Avenir d'loigné de la fonction endocrine du testicule dans la cryptorchie bilaterale.
Ann.Endocrinol. 28, 252 (1967)
- LLAURADO, J.G., O.V.DOMINGEZ: Effect of cryptorchidism on testicular enzymes involved in androgen biosynthesis.
Endocrinol. 72, 292 (1963)
- LLOYD, B.J.: Plasma testosterone and accessory sex glands in normal and cryptorchid rats.
J. Endocrinol. 54, 285 - 296 (1972)

- LYNCH, K.M., W.W. SCOTT: Effect of artificial cryptorchidism.
Endocrinol. 49, 8 (1951)
- MANEELY, R.B.: Epididymal structure and function: a historical and critical review.
Acta. Zool. (Stockh.) 40, 1 - 21 (1959)
- MACMILLAN, E.W.: The effects of interruption of the vasal and inferior epididymal arteries on the cauda epididymidis and testis.
Proc. Soc. Stud.Fertil. 5, 12 - 19 (1953)
- MARTAN, J., P.L.RISLEY: Holocrine secretory cells of the rat epididymis.
Anat. Rec. 146, 173 - 189 (1963)
- MASON, E., S.S.SHAVER: Some functions of the caput epididymidis.
Ann.New York Acad.of Sciences 55, 585 - 593 (1952)
- MELIN, P.: Effects of oxytocin on some sexual functions of male rabbits with special reference to the sperm-transporting mechanisms and sperm production.
Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala 1970
- MOREHEAD, J.R., C.F.MORGAN: Cryptorchid rat testis as indicated by radio-autography studies of the seminal vesicles and coagulating glands.
Steril.Fertil. 18, 232 - 237 (1967)
- MURAKAMI, M.: Regressive Changes in Fine Structure of the Testicular Interstitial Tissue of the Senile and the Experimentally Treated Rats. pp 103 - 105.
Morphological Aspects of Andrology,
Grosse-Verlag, Berlin (1970)
- NELSON, W.O.: Some factors involved in the control of the gametogenic and endocrine function of the testis.
Sympos. Quant.Biol. 5, 123 (1937)

- NICANDER, L.: Glycogensekretion in the epididymis.
Nature 174, 700 - 701 (1954)
- NICANDER, L.: Resorption phenomena in the epididymis.
Intern.J. of Fertility 8, 866 (1963)
- NICANDER, L.: On the morphological evidence of secretion and absorption in the epididymis.
(Fortschr.d.Andrologie) Morphological Aspects of Andrology 1, 121 - 124 (1970)
- PILGRIM, ch., K.J.LENNARTZ, K.WEGENER, S.HOLLWEG, W.MAUERER:
Autoradiographische Untersuchungen über tageszeitliche Schwankungen des ³H-Index und des Mitoseindex bei Zellarten der ausgewachsenen Maus, des Ratten-Fetus sowie bei Aszites-Tumorzellen.
Z.Zellf. 68, 138 - 154 (1965)
- POTTER, V.R.: Metabolic products formed from thymidine.
In: The kinetics of cellular proliferation (Ed.F.Stohman jr.) p. 104. Grune & Stratton, 1959
- RAJEWSKY, M.F.: Zellproliferation in normalen und malignen Geweben:
³H-Thymidin-Einbau in vitro unter Standardbedingungen.
Biophysik 3, 65 - 93 (1966)
- RAJEWSKY, M.F., D.H.HÜLSER, E.FABRICIUS: Untersuchungen zur Synchronisation in vivo: Temporäre Inhibition der DNA-Synthese durch Hydroxyharnstoff in normalen und malignen Säugerzellsystemen. ^{x)}
Max-Planck-Institut für Virusforschung, Abteilung, Physikalische Biologie, Tübingen,
^{x)} Diese Arbeit wurde mit dem Gerhard-Domagk-Preis 1970 ausgezeichnet.
- REID, B.L.: The structure and function of the epididymis. II.
Austr. J.Zool. 7, 22 - 40 (1959)

- REID, B.L., K.W.CLELAND: The structure and function of the epididymis.
Austr. J. Zool. 5, 223 - 252 (1957)
- RISLEY, P.L.: The contractile behaviour in vivo of the ductus epididymis and vasa efferentia of the rat.
Anat. Rec. 130, 471 (1958)
- RISLEY, P.L.: Fluorescence and autoradiography of epithelial cells of the epididymis.
(Fortschr.d.Andrologie) Morphological Aspects of Andrology 1, 124 - 128 (1970)
- RISLEY, P.L., C.N.SKREPETOS: Histochemical distribution of cholinesterases in the testis, epididymis and vas deferens of the rat.
Anat. Tec. 148, 231 - 249 (1964)
- RUBINI, J.R., E.P.CRONKITE, V.P.BOND, T.H.FLIEDNER: The metabolism and fate of tritiated thymidine in man.
J. clin.Invest. 39, 909 - 918 (1960)
- SCHMID, G.H., V.ARNOLD: Wachstumsverhältnisse des Samenblasenepithels bei der heranwachsenden weißen Ratte.
Z. Zellforsch. 119, 378 - 383 (1971)
- SCHMID, G.H., V.ARNOLD, O.P.HORNSTEIN: Das Wachstumsverhalten des Samenblasenepithels der erwachsenen weißen Ratte nach Kastration.
Virchows Arch.Abt.B Zellpath.8, 361 - 364 (1971)
- SCHMID, G.H., D.RATHGEBER: Proliferationskinetische Untersuchungen am Samenblasenepithel und an den Leberparenchymzellen der erwachsenen männlichen Ratte zur Frage der Funktionsaufnahme extragonadaler Testosteronbildner nach Kastration.
Virchows Arch.Abt.B Zellpath. 11, 274 - 278 (1972)

- SCHMID, G.H., V.TETTER: Proliferationsunterschiede der Haupt- und Basalzellen in Nebenhoden und angrenzenden Samenwegen der weißen Ratte.
Virchows Arch.Abt.B Zellnath. 8, 274 - 276 (1971)
- SCHULTZE, B.: Die Orthologie und Pathologie des Nucleinsäure- und Eiweißstoffwechsels der Zelle im Autoradiogramm.
Handb. d. allg. Path. V/2, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1968)
- SETCHELL, B.P.: Testicular Blood Supply, Lymphatic Drainage and Secretion of Fluid.
In: The Testis, Vol. I, 101 - 240 (1970)
Academic Presse, New York, London
- SHAYER, S.S.: The role of the stereocilia in removing india ink particles from the lumen of the rat epididymis.
Anat. Rec. 119, 177 - 185 (1954)
- SIFGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie: Testis.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 345 - 346 (1970)
- STIEVE, H.: Kastration durch Pitze mit nachfolgender Wucherung des Keimepithels.
Z. mikr.-anat.Forsch. 1, 191 - 206 (1924)
- STÜCKER, E.: Autoradiographische Untersuchungen zum zellulären Proliferationsstoffwechsel im Parenchym von Leber und Niere der Ratte.
Acta Histochem. Suppl. 8, (1968)
- TVETER, K.J., A.ATTARAMANDAL: Selektive uptake of radioactivity in rat ventral prostate following administration of testosterone-1,2-³H. Methodological considerations.
Acta endocrin. 59, 218 (1968)
- WEBER, M.: Die Säugetiere.
2.Aufl., 1.Bd. Jena: Gustav Fischer 1927.
Zit. nach M.Komano: An Angiographic Study of the Testicular Vasculature in the Postnatal Rat.
Z.Anat.Entwicklungsgeschichte 126, 138-153 (1967)

WEISSMAN, S.M., R.M.S.SMELLIE, J.PAUL:

The phosphorylation of thymidine.

Biochem.Biophys.Acta (Aust.) 45, 101 (1960)

WILLIAMS-ASHMANN, H.G.:

Incorporations of amino acids into protein by cell-free extracts of the prostate gland: effects of testicular hormones and polyribonucleotides.

Nat.Cancer Inst. Monogr. 12, 281 (1963)

WILSON, J.D., J.D.WALKER:

The conversion of testosterone 5 -androstan-17 β -ol-3-on (dihydrosteron) by skin slices of man.

J. clin. Invest. 48, 371 (1969)

YOUNG, W.C.:

Astudy of the function of the epididymis I.

J. Morph. 47, 479 - 495 (1929)

YOUNG, W.C.:

A study of the function of the epididymis II.

J.Morph. 48, 475 - 491 (1929)

Photographien
zur Demonstration der
DEGENERATION DES KEIMEPITHELS
nach
beidseitigem, experimentellem Kryptorchismus
von 3, 5, 7, 10 und 90 Tagen Dauer

Bild Nr. 1:

3 d-kryptorch
mikr. Vergr. 1000 x



Bild Nr. 2:

5 d-kryptorch
mikr. Vergr. 400 x

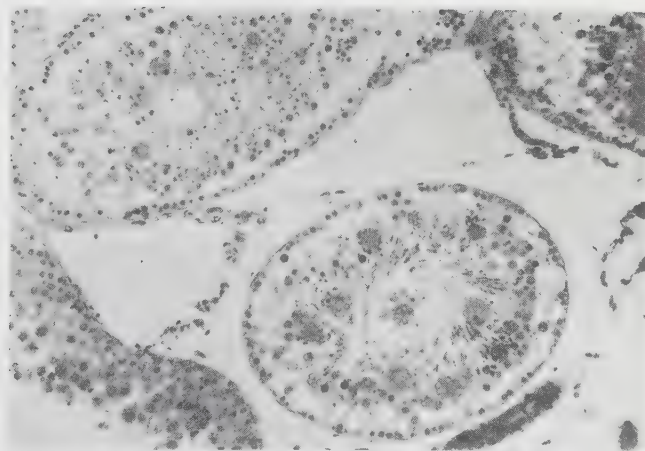


Bild Nr. 3:

5 d-kryptorch
mikr. Vergr. 1000 x

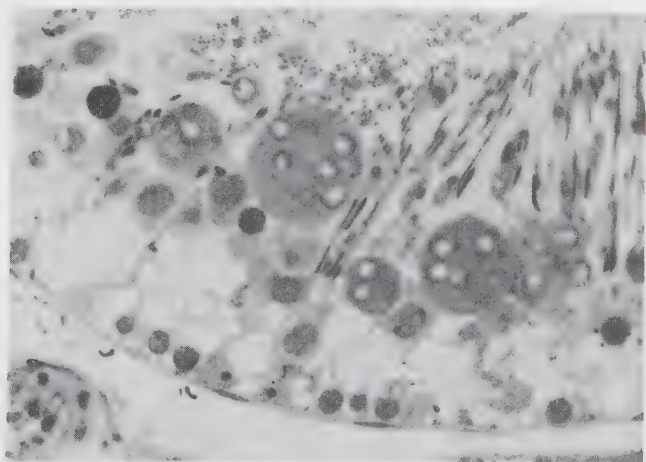


Bild Nr. 4:

7 d-kryptorch
mikr. Vergr. 400 x

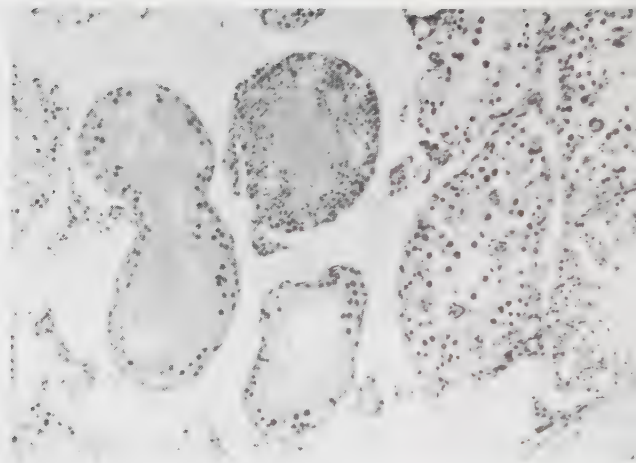
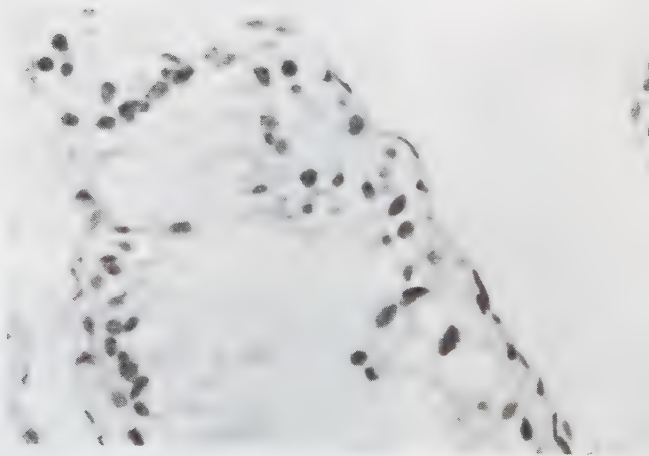


Bild Nr. 5:

90 d-kryptorch
mikr. Vergr. 1000 x



Photographien
zur Demonstration des

LUMENINHALTES

des Ductus epididymidis nach beiseitigen,
experimentellem Kryptorchismus von 7 Tagen
Dauer

Bild Nr. 6:

Mikr. Vergr. 35 x



Bild Nr. 7:

Mikr. Vergr. 400 x

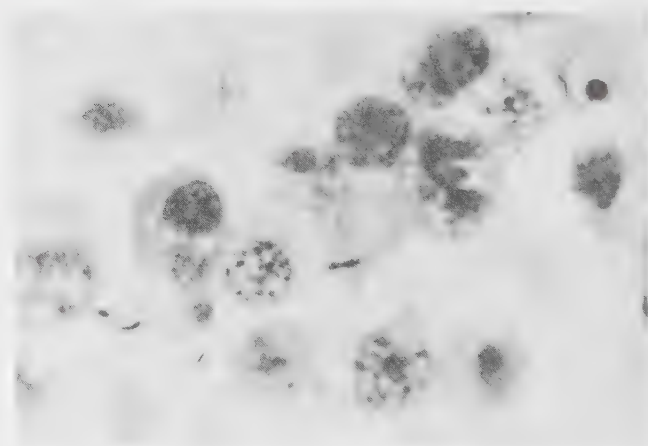
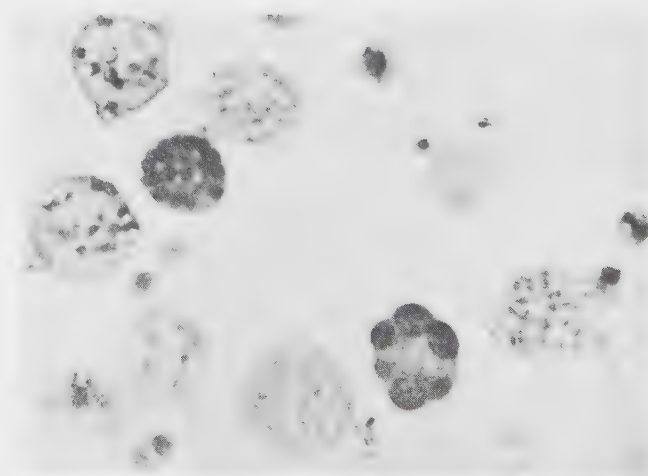


Bild Nr. 8:

Mikr. Vergr. 400 x



Photographien
zur Demonstration der
HISTOLOGISCHEN UND CYTOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN
des Nebenhodengangepithels nach
beidseitigem, experimentellem Kryptorchismus
von 7 und 9o Tagen Dauer

III

1. Abschnittsweise Veränderungen des Epithels des Nebenhoden-
ganges und angrenzender Samenwege nach 7 Tagen Kryptorchismus

1.1. Ductuli efferentes	Abbildung-Nr.	9, 10
1.2. Abschnitt I		11, 12
1.3. Abschnitt II		13, 14
1.4. Abschnitt III		15
1.5. Abschnitt IV		16
1.6. Abschnitt V		17, 18
1.7. Abschnitt VI		19
1.8. Abschnitt VII		20

Bild Nr. 9:

Ductuli efferentes
mikr. Vergr. 100 x

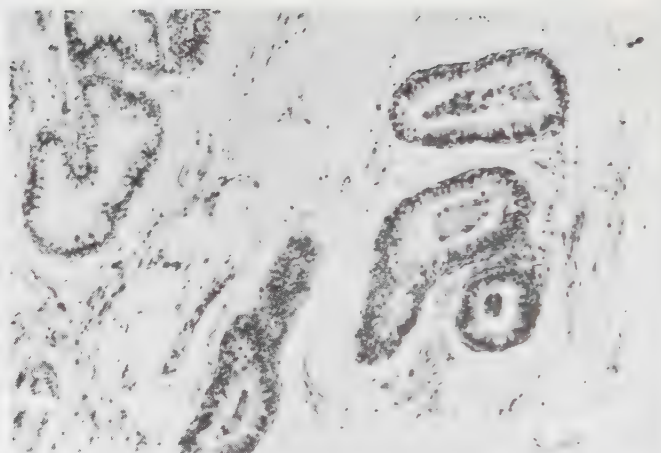


Bild Nr. 10:

Ductuli efferentes
mikr. Vergr. 400 x

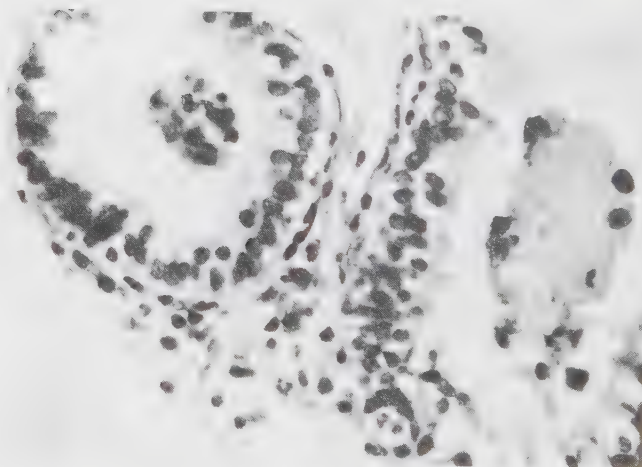


Bild Nr. 11:

Abschnitt I
mikr. Vergr. 400 x

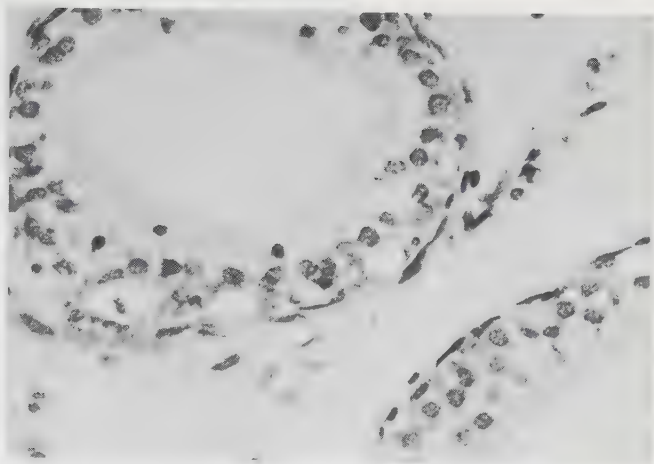


Bild Nr. 12:

Abschnitt I
mikr. Vergr. 1000 x

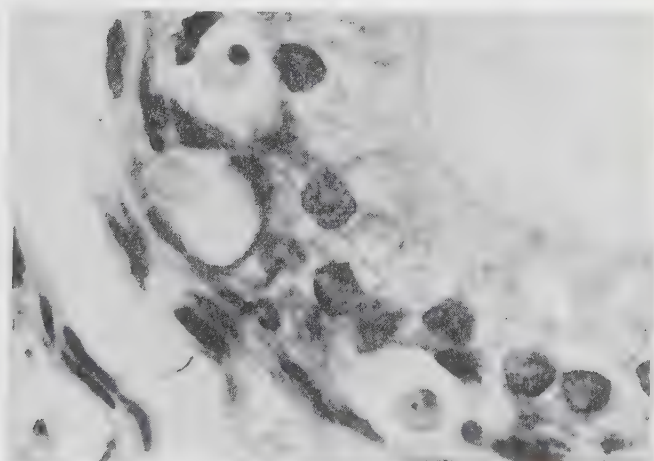


Bild Nr. 13:

Abschnitt II
mikr. Vergr. 100 x

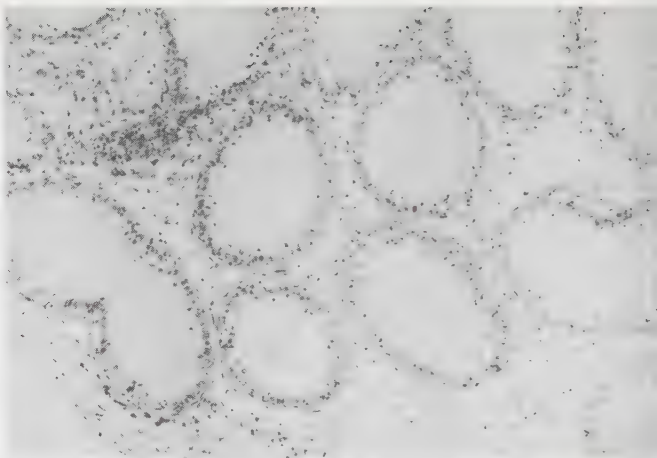


Bild Nr. 14:

Abschnitt II
mikr. Vergr. 400 x

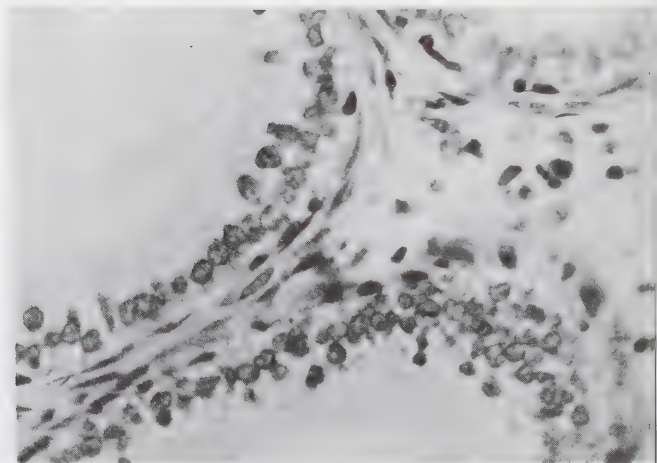


Bild Nr. 15:

Abschnitt III
mikr. Vergr. 35 x

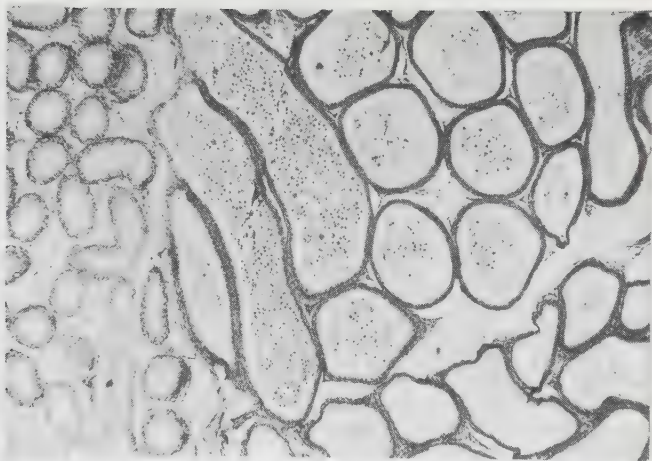


Bild Nr. 16:

Abschnitt IV
Klarzellen im oberen
Epithelband!
Mikr. Vergr. 1000 x

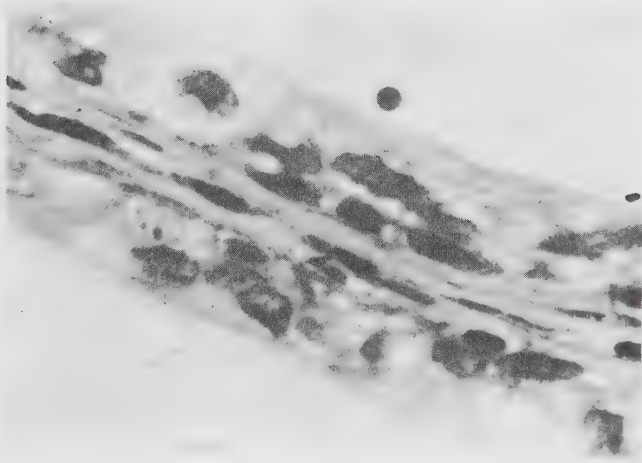


Bild Nr. 17:

Abschnitt V
mikr. Vergr. 100 x

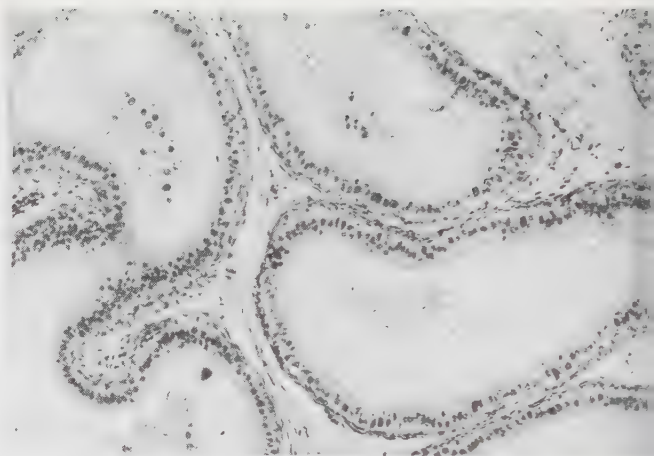


Bild Nr. 18:

Abschnitt V
mikr. Vergr. 1000 x

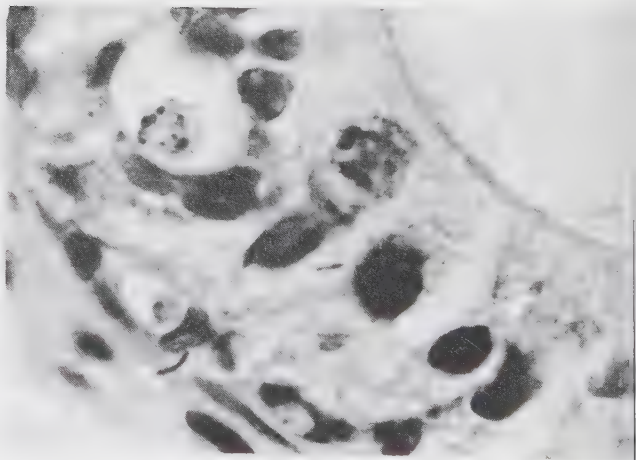


Bild Nr. 19:

Abschnitt VI
mikr. Vergr. 400 x

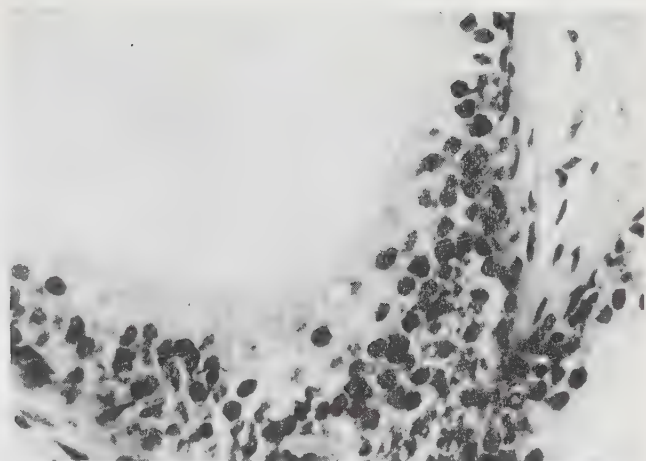
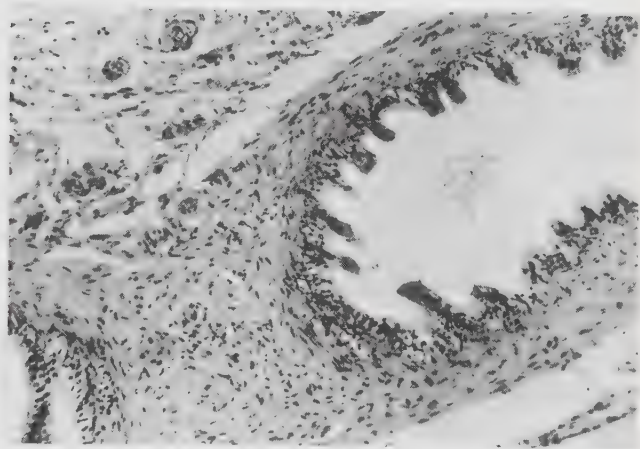


Bild Nr. 20:

Abschnitt VII
mikr. Vergr. 100 x



2. Abschnittsweise Veränderungen des Epithels des Nebenhodenganges und angrenzender Samenwege nach 90 Tagen Kryptorchismus

2.1. Ductuli efferentes	Abbildung Nr.	21, 22, 23
2.2. Abschnitt I, II		24, 25
2.3. Abschnitt III		26
2.4. Abschnitt IV		27, 28
2.5. Abschnitt V		29
2.6. Abschnitt VI		30
2.7. Abschnitt VII		31, 32
2.8. Ductus deferens		33, 34

Bild Nr. 21:

Ductuli efferentes
mikr. Vergr. 100 x

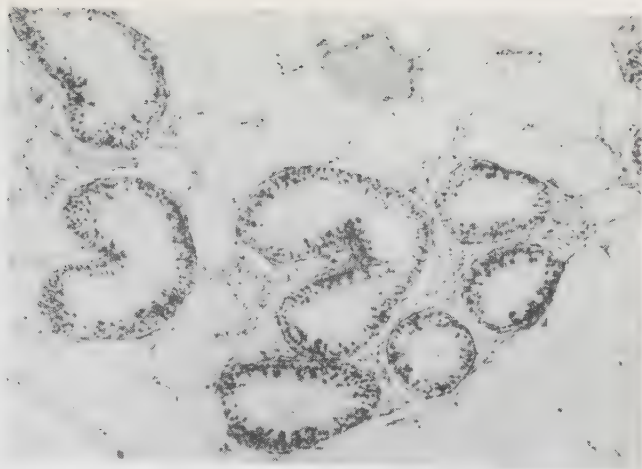


Bild Nr. 22:

Ductuli efferentes
mikr. Vergr. 400 x

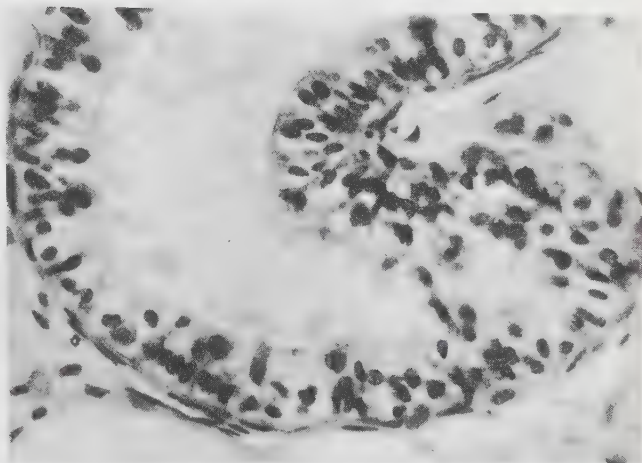


Bild Nr. 23:

Ductuli efferentes
mikr. Vergr. 1000 x

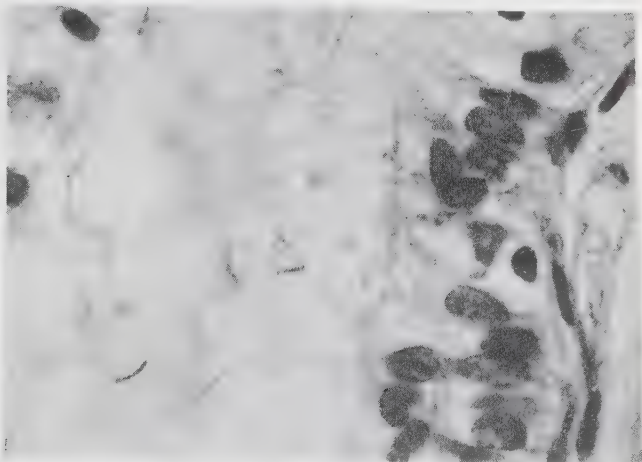


Bild Nr. 24:

Abschnitt I/II
mikr. Vergr. 100 x

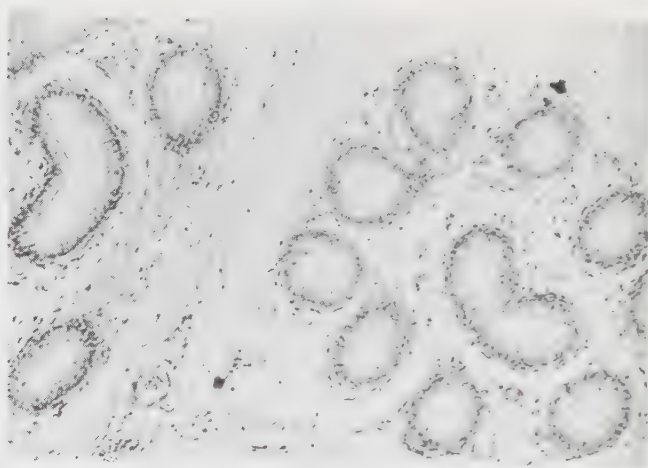


Bild Nr. 25:

Abschnitt I/II
mikr. Vergr. 400 x

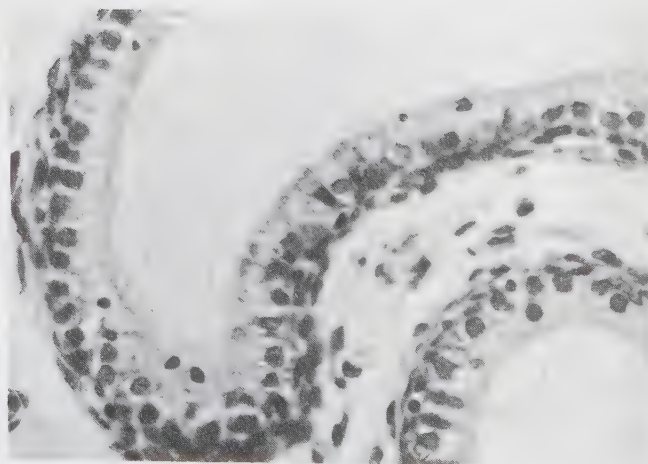


Bild Nr. 26:

Abschnitt III

mikr. Vergr. 1000 x

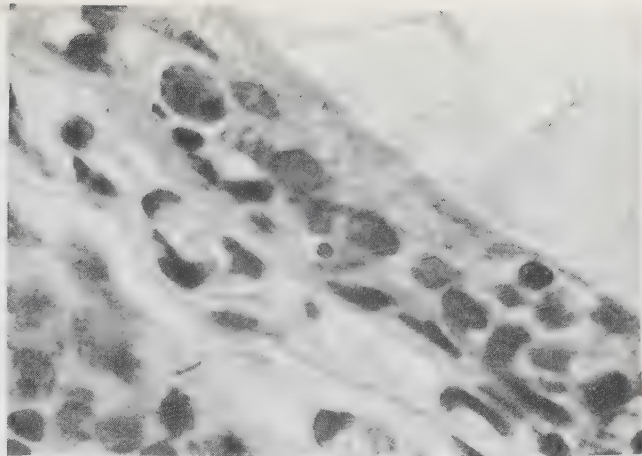


Bild Nr. 27:

Abschnitt IV

mikr. Vergr. 100 x

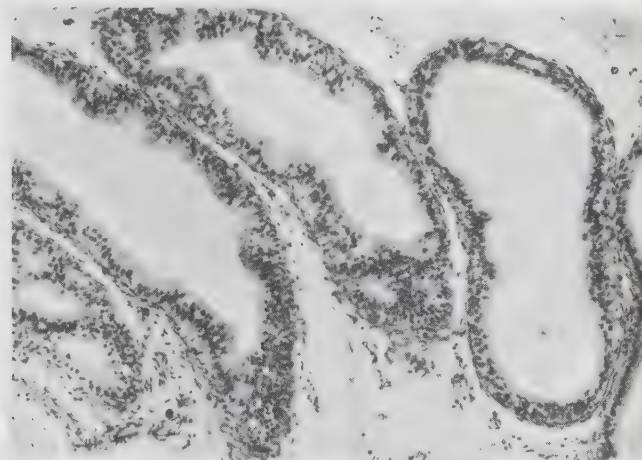


Bild Nr. 28:

Abschnitt IV

mikr. Vergr. 400 x

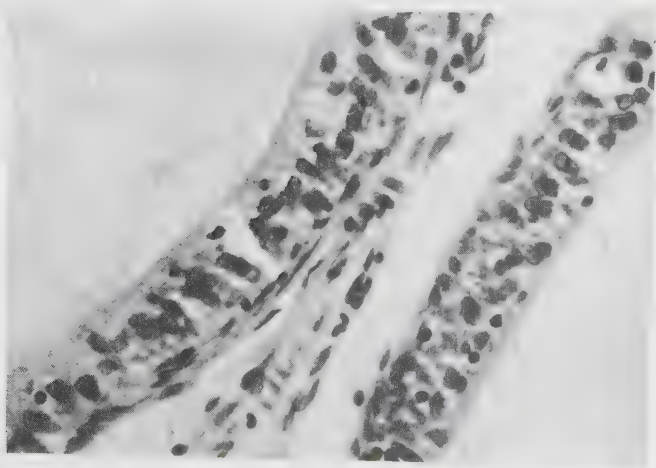


Bild Nr. 29:

Abschnitt V;
am rechten Bilórand
Abschnitt VII
mikr. Vergr. 35 x

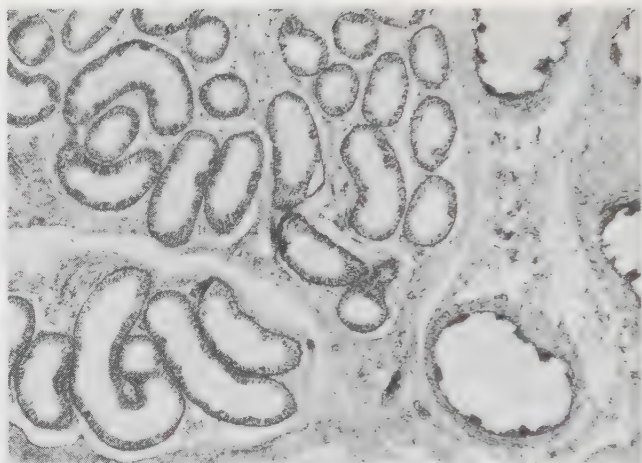


Bild Nr. 30:

Abschnitt VI
Epithel von Klar-
zellen durchsetzt!
Mikr. Vergr. 100 x

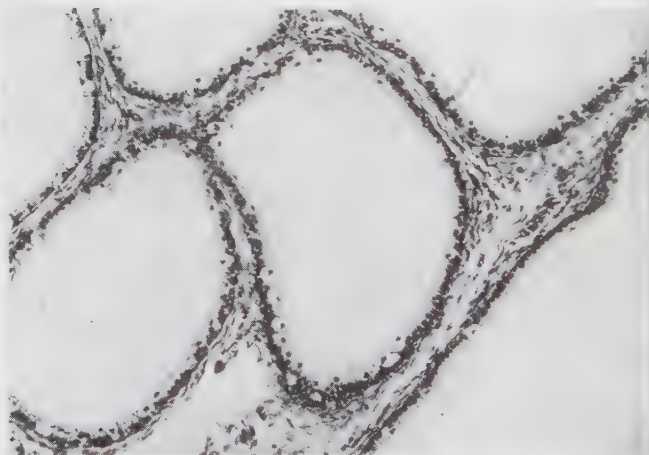


Bild Nr. 31:

Abschnitt VII
mikr. Vergr. 35 x

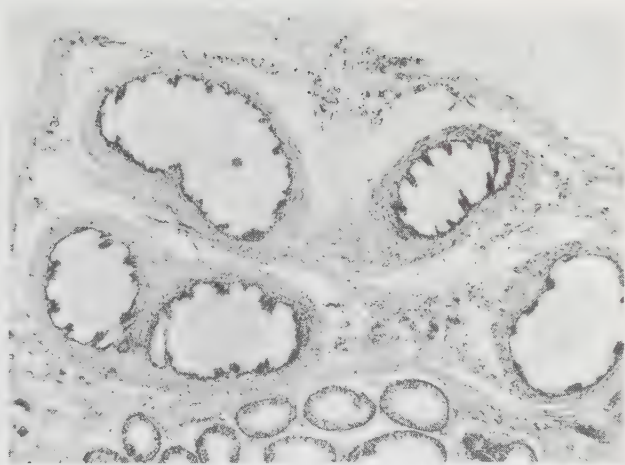


Bild Nr. 32:

Abschnitt VII
mikr. Vergr. 100 x

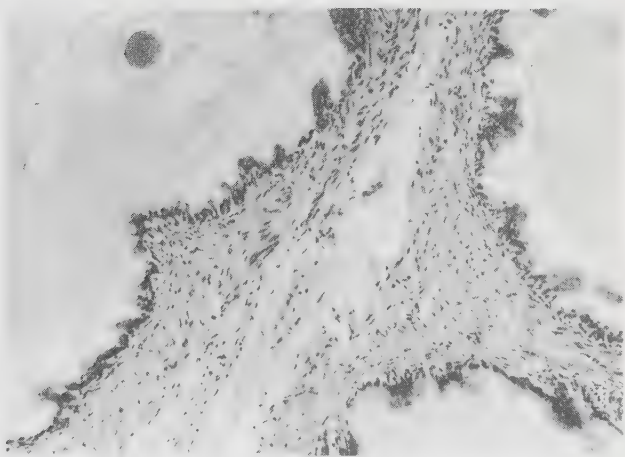


Bild Nr. 33:

Ductus deferens
mikr. Vergr. 100 x

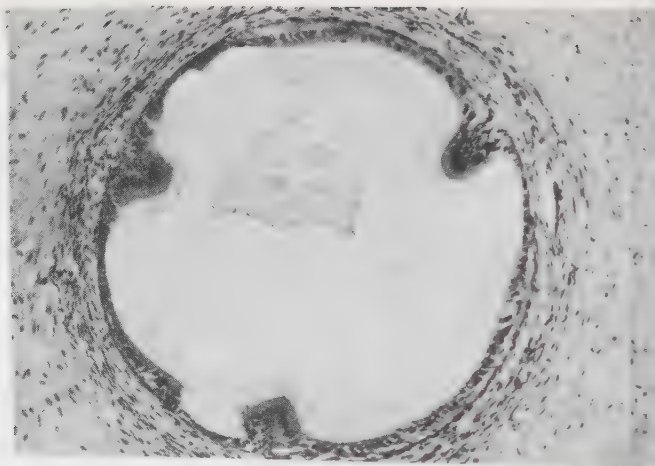
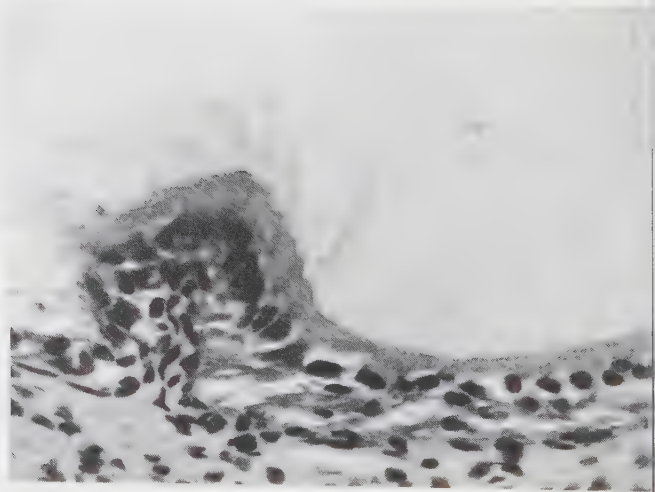


Bild Nr. 34:

Ductus deferens
mikr. Vergr. 400 x



Lebenslauf

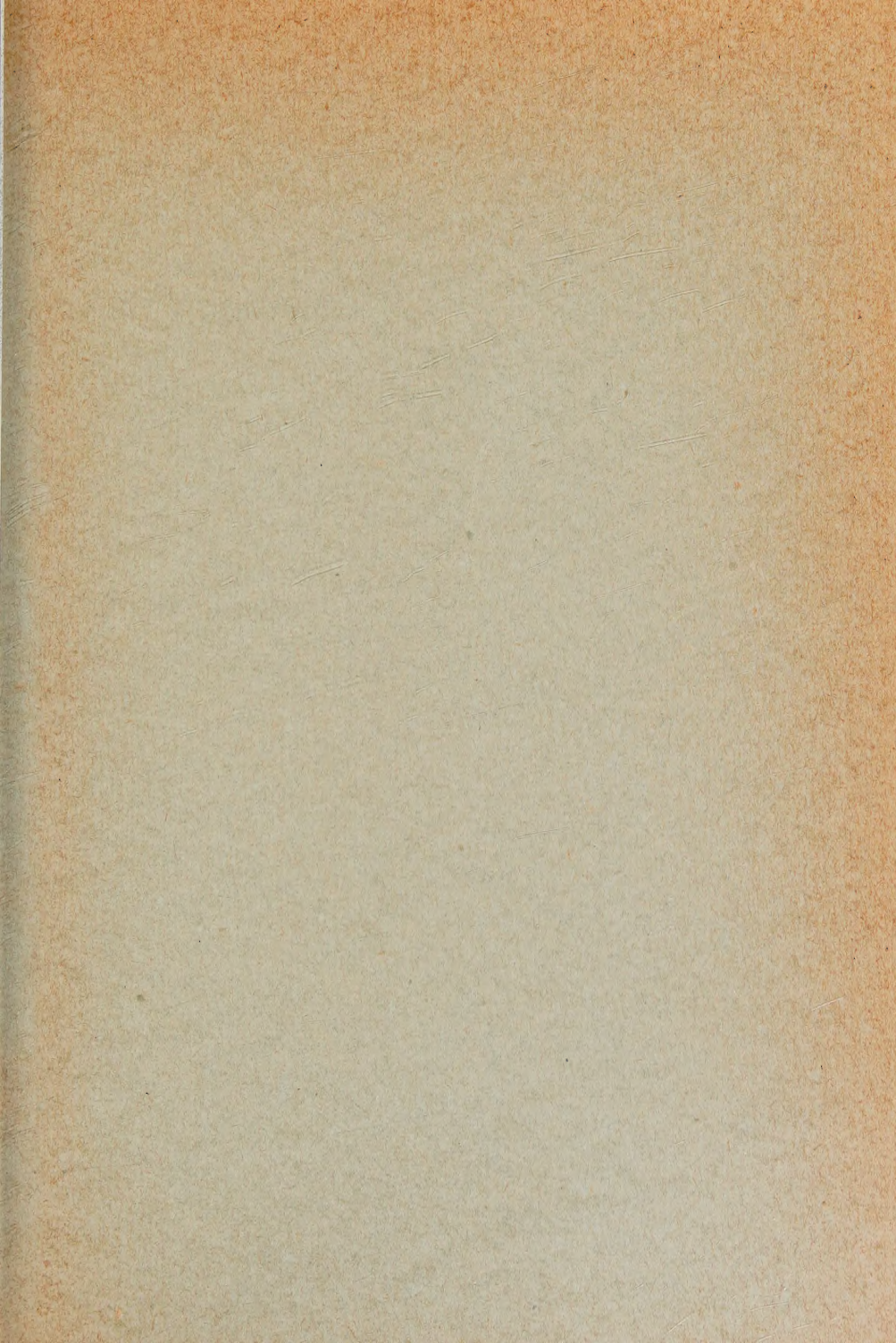
Am 18. September 1947 wurde ich, Markus Joseph GAISBAUER als ältester Sohn des Heilpraktikers Joseph Gaisbauer und seiner Ehefrau Eva-Maria, geb. Wolf, in Illertissen geboren. Aus dieser Ehe entstammen sechs Kinder.

1953 kam ich in die Volksschule Vilshofen und trat 1958 an die Oberrealschule Vilshofen über. 1961 starb mein Vater. 1965 wechselte ich ans Adalbert-Stifter-Gymnasium Passau, wo ich am mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1968 begann ich an der Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Medizin und nahm nach der ärztlichen Vorprüfung im März 1971 als Zweitstudium das Studium der Philosophie auf. Im Juli 1974 beendete ich das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mit der ärztlichen Prüfung.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor
Dr. med. O.P. Hornstein für die Überlassung
des Themas und seine Bemühungen um die Korrek-
tur herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.med.G.H.Schmid
für seine freundlichen Anleitungen zu wissenschaft-
licher Arbeit, sowie Frl. E. Teubner für die techni-
sche Unterstützung.



Buchdruck — Offsetdruck

Karl Döres · Erlangen, Jägerstr. 3